

Vesa Valtavirta

Pölysuojausratkaisujen suunnittelu lääkeaineiden jauhatus- ja sekoituslaitteille

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Kemiantekniikka

Insinöörityö

9.5.2014

Tekijä(t) Otsikko Sivumäärä Aika	Vesa Valtavirta Pölysuojausratkaisujen suunnittelu lääkeaineiden jauhatu- ja sekoituslaitteille 43 sivua +3 liitettä 9.5.2014
Tutkinto	Insinööri (AMK)
Koulutusohjelma	Kemiantekniikka
Suuntautumisvaihtoehto	Prosessien suunnittelu ja -käyttö
Ohjaaja(t)	Lehtori Mikko Halsas Process Development Manager Jarkko Helminen
<p>Tässä insinöörityössä suunniteltiin pölysuojaratkaisu Fermion Oy:n koelaitoksen nastamyllylle ja muulle lääkejauheen käsittelylle. Lääketuotannossa syntyvä pöly on erittäin haitallista jo hyvin pieninä pitoisuuksina. Fermion Oy on osa Orion-konsernia ja valmistaa lääkkeiden vaikuttavia aineita.</p> <p>Työ alkoi tiedonetsinnällä ja tutustumisella teollisuuden pölysuojaratkaisuihin. Työn edetessä pölysuojaratkaisulle määritettiin vaatimukset, joita hyödynnettiin tarjouskyselyn tekemisessä. Tarjouskyselyä varten piirrettiin tarkat tekniset piirustukset myllystä ja muusta jauheen käsittelystä.</p> <p>Tarjouskysely lähetettiin useille eri lääketeollisuuden suojaratkaisuihin keskittyville yrityksille. Tarjouskyselyn aikana saatiin tarjoukset kahdelta kilpailevalta laitetoimittajalta. Lopullinen valinta tehtiin kokonaisuutena paremman, edullisemman ja toimivamman tarjouksen hyväksi.</p> <p>Lopullinen suojaratkaisu tulee koostumaan kiinteästä isolaattorista sekä saatujen tarjouksien perusteella valitusta nastamyllyä suojaavasta joustavasta isolaattorista.</p>	
Avainsanat	Isolaattori, pölysuojaratkaisu, lääkeaineet

Author(s) Title	Vesa Valtavirta Design of pharmaceutical powder handling containment
Number of Pages Date	43 pages + 3 appendices 9 th May 2014
Degree	Bachelor of Engineering
Degree Programme	Chemical Engineering
Specialisation option	Process operation and design
Instructor(s)	Mikko Halsas, Senior Lecturer Jarkko Helminen, Process Development Manager
<p>The aim of this thesis project was to design a containment system for grinding and other powder handling of active pharmaceutical ingredients. The containment system was designed for Fermions pilot plant powder handling equipment. Fermion is a part of Orion group and produces active pharmaceutical ingredients.</p> <p>The project started with orientation to typical containment strategies and equipment. During the project requirements for the containment system were made and used for an enquiry of mill and powder handling containment. Technical drawings from the powder handling equipment were made for the enquiry. The enquiry was sent to multiple manufacturers of pharmaceutical containment.</p> <p>Eventually two offers from two different suppliers were received and after a comparison of received offers the better and more suitable offer will be chosen as a mill and powder handling containment system. The final containment system will consist of a rigid wall isolator for powder handling and a flexible single-use isolator for milling.</p>	
Keywords	Isolator, Containment, Active pharmaceutical ingredients

Sisällys

Lyhenteet

1	Johdanto	1
2	Lääkeaineiden valmistus ja käsittely	2
2.1	Lääkeaineiden valmistuksen periaatteet	2
2.2	Valmistus	2
2.2.1	Synteesiin perustuvat prosessit	3
2.2.2	Fermentointiin perustuva prosessi	4
2.2.3	Eristys kasveista ja eläimistä	5
2.3	Uusien lääkkeiden kehitys	5
2.4	Jauhemaisen lääkeaineen käsittely	7
3	Työperäinen altistuminen lääkeaineille	8
3.1	Aktiivisten lääkeaineiden vaarallisuuden arviointi	8
3.2	Lääkeaineiden luokittelu vaarallisuusluokkiin	9
3.3	Pitoisuuksien mittaaminen	10
4	Lääkeaineiden käsittelyn riskienhallinta	11
4.1	Vaarojen tunnistaminen	11
4.2	Seurauksien arviointi	12
4.3	Todennäköisyyksien arviointi	12
4.4	Riskin muodostaminen ja hyväksyminen	13
4.5	Työturvallisuusriskit	13
4.6	Laaturiskit	14
4.7	Toiminnan laadun vaarantavat tekijät	15
4.8	Riskien minimointi	15
5	Suojaratkaisut lääkepölyn käsittelyssä	16
5.1	Sulkutilat, paineistus ja ilmanvaihto	17
5.2	Vaatimukset pinnoille ja materiaaleille	18
5.3	Isolaattorit	19
5.3.1	Kiinteät isolaattorit	19
5.3.2	Joustavat isolaattorit	20
5.4	Tuotteen siirto	21
5.4.1	Suursäkki	21

5.4.2	Katkeamaton pakkauslaitteisto	22
5.4.3	Halkeavat venttiilit	23
5.4.4	Kartioastiat	24
5.5	Henkilösuojautuminen	25
5.6	Näytteenotto	27
5.7	Pesu ja siisteys	27
5.7.1	CIP-pesu	28
5.7.2	Perinteinen pesu	29
6	Jauheen käsittely Fermion Oy:n koetehtaalla	29
6.1	Esihienonnus ja jauhatus	29
6.2	Homogenisointi ja pakkaus	31
7	Pölysuojaratkaisun suunnittelu jauheen käsittelylle	31
7.1	Vaatimukset nastamylyn joustavalle isolaattorille	32
7.2	Tarjouskysely	33
7.3	Saatujen tarjousten vertailu	36
8	Yhteenveto	40
	Lähteet	42
	Liitteet	
	Liite 1. Tarjouskysely	
	Liite 2. Mylly ja vetokaappi	
	Liite 3. Jauheenkäsittelyn astiat	

Termit ja lyhenteet

ADE	<i>Acceptable Daily Exposure</i> , Hyväksyttävä päivän aikana tapahtuvan altistumisen määrä.
CIP	<i>Cleaning In Place</i> , Pesu, jossa peseytyminen tapahtuu suoraan kohteessa ilman kohteen purkamista.
Fermentointi	Biologinen prosessi, jolla haluttua ainetta tuotetaan elävien solujen avulla.
Geneerinen lääke	Lääke, joka on kehitetty ja tuotu markkinoille alkuperäislääkkeen patenttisuojan rauettua.
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> , Standardi, joka ohjaa lääkeaineiden hyvien tapojen mukaista valmistusta.
HAZOP	<i>Hazard And Operability Study</i> , Riskinarvioinnin menetelmä, jossa vaaroja etsitään eri prosessiparametrien ja apusanojen avulla.
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> , Korkean erotuskyvyn nestekromatografia, Kromatografinen menetelmä, jota käytetään yhdisteiden analysointiin.
Inertti	Aine, joka ei reagoi.
Karsinogeeni	Aine, joka altistaa syövälle.
Kiraalinen keskus	Molekyylin hiiliatomi, johon on liittynyt neljä erilaista atomia tai atomiryhmää.
Kontaminaatio	Vieraan esineen aineen, esineen tai esimerkiksi mikrobin pääseminen tuotteeseen.

Korkea-aktiivinen	Aine, joka aiheuttaa vaikutuksen jo hyvin pieninä pitoisuuksina.
Mutageeni	Aine, joka aiheuttaa solun DNA:n muuntumisen eli mutaation.
NOEL	<i>No Observable Effect Level</i> , Altistumisen taso, josta ei aiheudu havaittavaa vaikutusta.
OEB	<i>Occupational Exposure Band</i> , OEL-arvojen perusteella jaotellut vaarallisuusluokat.
OEL	<i>Occupational Exposure Limit</i> , Työperäisen altistumisen raja-arvo, Haitallisen aineen pitoisuus työpaikan ilmassa jolle työntekijä voi turvallisesti altistua työpäivän aikana.
PHA	<i>Preliminary Hazard Assessment</i> , Riskinarvioinnin menetelmä vaarojen tunnistamiseen ja listaukseen.
Ristikontaminaatio	Toisen lääkeaineen aiheuttama kontaminaatio.
SMEPAC	<i>Standardized Measurement of Particulate Airborne Concentration</i> , Standardoitu ilman pitoisuuksien mittausta.
Synteesi	Kemiallinen prosessi, jossa haluttu aine saadaan kemiallisen reaktion seurauksena.
Validointi	Dokumentoitu varmistus siitä, että jokin kohde täyttää sille asetetut vaatimukset.

1 Johdanto

Työssä oli tarkoituksena suunnitella pölysuojaratkaisu Fermion Oy:n koetehtaan nastamyllylle sekä muulle lääkeainejauheen käsittelylle. Lääkeainetuotannossa syntyy jauhatuksessa ja jauheen käsittelyssä pölyä, joka on usein haitallista jo hyvinkin pieninä pitoisuuksina. Lääkeaineet ovat valmiin lääketuotteen vaikutuksen aiheuttavia aineita tai aineyhdistelmiä. Lääkeaineen tai lääkeainesosan aktiivisuus voidaan määrittellä usealla eri tavalla, mutta tässä insinööriyössä aktiivisuudella tarkoitetaan lääkeaineen annoskokoa, josta ihmiselle aiheutuu haluttuja tai ei-haluttuja terveysvaikutuksia. Aktiivisuudella kuvataan myös taipumusta kontaminoida muita käytettäviä aineita. Korkea-aktiivisiksi aineiksi luokitellaan aineet, jotka ovat jo pieninä pitoisuuksina karsinogeenisiä, mutageenisia tai lisääntymiskyvylle haitallisia. Myös vahvasti herkistävät aineet, kuten esimerkiksi penisilliini sekä hormonit luokitellaan korkea-aktiivisiksi.

Fermion Oy on Orion-konserniin kuuluva Orion Oyj:n kokonaan omistama yritys. Fermion Oy valmistaa ja kehittää lääkeaineita. Yhtiö valmistaa Orionin alkuperäislääkkeiden lääkeaineiden lisäksi myös geneerisiä lääkeaineita ja myy niitä lääketeollisuudelle maailmanlaajuisesti. Fermionilla on tuotantotehtaat Oulussa ja Hangossa sekä pilottimittakaavan tehdas Espoossa.

Insinööriyössä suunniteltiin pölysuojaratkaisu nastamyllylle ja muulle lääkeainejauheen käsittelylle, jolla minimoitiin haitalliselle pölylle altistuminen. Myllyä operoitiin jauhatushuoneessa vetokaapin sisällä. Vetokaappia ei kuitenkaan voitu pitää tilanpuutteen vuoksi kiinni, jonka takia pölyä pääsi vetokaapin ulkopuolelle. Pölysuojaratkaisun suunnittelun lähtökohdaksi otettiin pääsy työhygieniseen raja-arvoon $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Pölysuojaratkaisua ei voitu suunnitella kiinteäksi, sillä mylly ja muut prosessilaitteet ovat liikuteltavia. Lähtökohtana oli myös varmistaa ratkaisun käyttäjäystävällisyys haastatteleamalla operaattoreita suunnitteluprosessin edetessä. Lähtökohdaksi sovittiin, että pölysuojaratkaisu koostuisi mahdollisesti joustavasta isolaattorista tai esimerkiksi halkeavista venttiileistä.

2 Lääkeaineiden valmistus ja käsittely

2.1 Lääkeaineiden valmistuksen periaatteet

Hyvät tuotantotavat (Good manufacturing practice, GMP) on lainsäädäntöä valvovien virastojen kansainvälisesti hyväksymä lääkkeiden ja lääkeaineiden oikeanlaista valmistusta ohjaava standardi. GMP-ohjeissa luodaan vaatimuksia, jotka lääkeaineiden valmistajan on täytettävä. Ohjeiden tarkoituksena on taata lääketuotteen turvallisuus kuluttajalle sekä valmistaa laadullisesti hyviä tuotteita. Ohjeet koskevat lääkkeiden tuotantoa, testausta ja laadunvalvontaa. Useissa maissa, kuten Suomessa, GMP-periaatteiden noudattaminen on tehty pakolliseksi ottamalla GMP-periaatteet maan lainsäädäntöön. GMP-periaatteiden noudattamista valvoo kyseisen maan viranomainen. [1, s. 17 - 22; 2.]

Vaikka eri maiden GMP-lainsäädännössä ja -ohjeissa on eroja, niin niiden peruseriaatteet pysyvät samana. Tärkein tehtävä on taata lääketuotteen kuluttajan turvallisuus. Periaatteissa painotetaan lääkkeenvalmistusprosessin täydellistä valvontaa ja koko prosessin hygieenisyyttä. Prosessilaitteiden tulee olla kyseiseen tarkoitukseen hankittuja ja työntekijöiden tulee olla hyvin koulutettuja ja tuntea prosessi. Lääkkeiden valmistajan tulisi myös luoda ja ylläpitää tehokas laadunhallintajärjestelmä. Laadunhallintajärjestelmän tulee kattaa kriittisten prosessin osien ja työtapojen validointi, jotta tuotteet pysyvät laadultaan sopivina. Kaikki prosessin kannalta kriittiset toimenpiteet tulee dokumentoida, ja jokainen lääke-erä tulee voida jäljittää lähtöpisteeseensä asti. GMP-ohjeiden ei ole tarkoitus määrätä, miten tuotteet tulee valmistaa. Valmistajan tulee itse määrittää, mikä on paras tapa valmistaa tuotetta ja samalla noudattaa GMP-periaatteita. [1, s. 17 - 22; 2.]

2.2 Valmistus

Lääkeaineita valmistetaan kemiallisella synteesillä, mikrobiologisesti tai eristämällä kasveista tai eläimistä. Synteesi perustuu sarjaan kemiallisia reaktioita, jolla saadaan muutettua kemikaali halutunlaiseksi. Biokemiallisessa prosessissa mikrobit muuttavat lähtöaineen halutunlaiseksi. Synteesin etuna on sen nopeus verrattuna mikrobiologiseen prosessiin ja mahdollisuus valmistaa tuotteita suurella kapasiteetilla.

Myös pienimolekyylisten tuotteiden valmistus onnistuu paremmin synteessissä. Synteessillä valmistetaan lukuisia kaupallisia lääkkeitä kuten ibuprofeeni ja aspiriini.

Useita kiraalisia keskuksia sisältävien aineiden valmistus on usein vaikeaa synteessillä, minkä takia tämänkaltaiset aineet valmistetaan lähes aina mikrobiologisesti. Mikrobiologista prosessia hyödynnetään vasta-aineiden, hormonien, vitamiinien ja antibioottien valmistuksessa. Mikrobiologisia prosesseja käytetään kun lääkeaineen syntetisointi ei kemiallisesti onnistu tai se on liian kallista. Joitakin lääkeaineita, kuten insuliinia eristetään eläimistä ja kasveista. [1, s. 75; 3, s. 800.]

2.2.1 Synteesiin perustuvat prosessit

Synteesi tapahtuu reaktorissa, jonne lähtöaineet, liuottimet ja katalyytti syötetään. Lääkeainesynteesi on monivaiheinen ja sisältää usein useamman eristettävän välituotteen valmistuksen. Välituotteiden valmistus voi koostua useammista välivaiheista ja yksikköoperaatioista. Reaktioiden välissä on puhdistus- ja erotusprosesseja, kuten uutto, kiteytys tai tislauk, joilla välituote saadaan erotettua seuraavaan reaktiovaiheeseen. Suuren mittakaavan prosesseissa voidaan käyttää esimerkiksi linkoa kiinteän tuotteen talteenottoon. Usein reaktion kannattavuuden määrää välivaiheiden määrä. Vaikka saanto yksittäisistä reaktioista olisikin hyvä, voi kokonaissaanto useiden reaktioiden jälkeen jäädä liian alhaiseksi. [4; 1, s. 75 - 96.]

Kun reaktiotuote on saatu syntetisoitua, se yleensä kiteytetään. Kiteytyminen tapahtuu jäähdyttämällä, saostamalla tai konsentroimalla saatua tuotetta. Kiteytyminen voi tapahtua myös suoraan reaktiosta tai vaihtamalla sopiva liuotin tai muuttamalla liuoksen pH:ta. Saadut kiteet erotetaan liuoksesta suodattamalla tai lingolla. Tyypillisiä käytettyjä suodattimia ovat paine- tai vakuumisuoatattimet. Pienille suodatettaville määrille käytetään myös erilaisia patruunasuoatattimia. Suodatuksen jälkeen tuote kuivataan. Tyypillisesti pyritään alle 1 m-% kosteuteen. Kuivauksessa käytetään vakuumi-, spray-, leijukerros- tai muuta kuivainta. Tämän jälkeen tuote jauhetaan haluttuun hienousasteeseen. [1 s. 75 – 96.]

2.2.2 Fermentointiin perustuva prosessi

Fermentointiin perustuvassa prosessissa haluttu ainesosa tuotetaan mikrobien avulla. Biologinen prosessi perustuu solujen viljelyyn niin, että haluttua ainesosaa syntyy mahdollisimman paljon viljelyn edetessä. Haluttu ainesosa joko jää solujen sisään tai erittyy ympäröivään nesteeseen, joka usein on vettä. Solut tarvitsevat ravinteita ja hiililähteen lisääntyäkseen. Biologinen prosessi koostuu tyypillisesti fermentointi-, talteenotto- ja puhdistusosista. [1.]

Fermentointi tapahtuu reaktorissa, jota kutsutaan fermenttoriksi. Fermenttori on yleensä sekoittimella varustettu säiliö, jossa on jäähdytys/lämmitysvaippa. Joissakin tilanteissa (erityisesti viljeltäessä eläinsoluja) sekoitin voi aiheuttaa solujen vahingoittumisen, jolloin sekoitus voi tapahtua luonnollisella kierrolla tai kaasukuplituksella. Kasvatettavan solun luonteesta riippuen fermentointi voi tapahtua joko hapen läsnä ollessa tai ilman happea. Happi kuplitetaan fermenttoriin yleensä joko sen pohjalta tai sekoittimeen yhdistetyn kuplittajan kautta. Mikrobiologiset reaktiot ovat hyvin pH- ja lämpötilaspesifisiä. Esimerkiksi suurin osa proteiineista hajoaa yli 60 °C:een lämpötilassa. Voi olla, että reaktiota solussa ei edes tapahdu mikäli lämpötila ja pH-optimia ei saavuteta. pH:ta säädetään yleensä lisäämällä fermenttoriin happoa tai emästä. [1, s. 69.]

Talteenotossa solujen tuottamat halutut ainesosat erotetaan soluista ja kasvatusliuoksesta. Kun fermentointi on edennyt tarpeeksi pitkälle, muutetaan olosuhteita (kuten lämpötilaa ja pH:ta) siten, etteivät solut enää lisäänty yhtä tehokkaasti, vaan alkavat erittää haluttua tuotetta kasvatusliuokseen. Erittymisen aikaansaamiseksi voidaan käyttää myös paine- tai virtausiskuja tai erilaisia kemiallisia menetelmiä. Haluttu tuote erotellaan solumassasta yleensä sentrifugilla ja ultrasuodatuksella. Suolat voidaan poistaa elektrodialyysillä. Viimeinen puhdistus voidaan tehdä käyttäen ioninvaihtoa tai erilaisia kromatografisia menetelmiä sarjassa. Kuivaus tapahtuu yleensä alipaineessa ja alhaisessa lämpötilassa spray-kuivaimella. [1; 3; 5.]

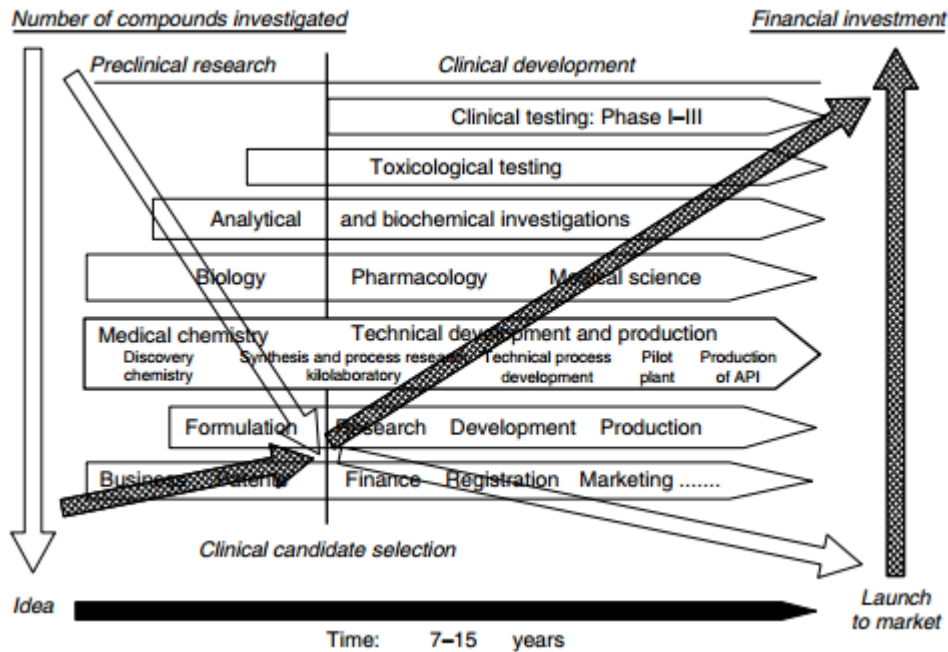
2.2.3 Eristys kasveista ja eläimistä

Osa lääkeaineista on vaikea syntetisoida kemiallisesti ja niiden valmistus fermentointia hyödyntäen ei ole taloudellista. Monissa kasveissa, kuten myös tiettyjen eläinten kudoksissa on biologisesti aktiivisia ainesosia,. Tällöin halutut aineet voidaan eristää kohtuullisen taloudellisesti. Esimerkiksi insuliinia eristettiin pitkään sian haimasta ennen kannattavan geenitekniikkaan ja synteesiin perustuvan ratkaisun löytymistä. [1; 3.]

2.3 Uusien lääkkeiden kehitys

Uusien lääkkeiden kehitys on erittäin tarkkaan laissa säädeltyä ja valvottua toimintaa. Uuden lääkkeen kehittäminen itsessään on hyvin pitkäkestoinen prosessi. Voi mennä vuosia ennen kuin suunniteltu lääke saadaan markkinoille. Lääkkeiden kehitystoiminta on erittäin kallista sen pitkäkestoisuuden vuoksi. Useat lääkeyhtiöt kokevat kehitystoiminnan kuitenkin välttämättömäksi markkinoilla pysymiseksi. Se on myös keino vakuuttaa sijoittajille ja kuluttajille, että yhtiö panostaa uuteen teknologiaan ja toimii innovatiivisesti. [1, s.10.]

Uuden lääkkeen kehitys alkaa idean syntymisestä jonkin sairauden hoitoon (kuva 1.). Kehitystoiminta käynnistyy tutkimalla taudin syntymisen kannalta olennaista signaalireittiä. Esikehitysvaiheessa eli pre-kliinisessä kehitysvaiheessa tutkitaan mahdollisimman monia kemikaaleja ja kemikaaliyhdistelmiä, joilla voitaisiin päästä lähelle haluttua lopputulosta. Lopulta valitaan yksi tai kaksi kemikaalia, joilla on päästy parhaimpiin tuloksiin. Tyypillisesti esikehityksen kustannukset ovat vasta murto-osa koko prosessin kustannuksista. Tämän jälkeen alkaa varsinainen kliininen kehitysvaihe, jossa tutkitaan valittujen aineiden tehoa ja turvallisuutta. [5.]



Kuva 1. Lääkkeen kehitysprosessi [4]

Tyypillisesti kliinisen kehitysvaiheen aikana muodostuu suurin osa kehitysprosessin kustannuksista. Uuden lääkkeen testaus alkaa esikliinisillä testeillä, joilla yritetään selvittää lääkkeen vaikutuksia ja lääkkeen turvallisuutta ihmiskokeisiin. Kliiniset kokeet eli kokeet ihmisillä voidaan aloittaa, jos esikliiniset kokeet osoittavat lääkkeen olevan tarpeeksi turvallinen. Uusille lääkkeille kliiniset kokeet tehdään kolmessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa lääkettä testataan muutamilla yleisterveillä ihmisillä, joilla kuitenkin on kohdesairaus. Ensimmäisessä vaiheessa selvitetään lääkkeen yleisiä ja toksikologisia ominaisuuksia ja arvioidaan alustavasti sen tehokkuutta. Toisessa vaiheessa laajennetaan koeryhmää ja tehdään tarkempia tutkimuksia. Tässä vaiheessa tutkitaan myös tarkemmin lääkkeen tehokkuutta ja lyhyen aikavälin sivuvaikutuksia sekä lääkkeen riskejä. Kolmannessa vaiheessa kokeisiin otetaan mukaan kontrolliryhmä ja tehdään lopullinen vaikutus- ja tehokkuusarviointi valmista lääketuotetta varten. [1, s.10.]

Useat kehityshankkeet läpäisevät toisen tason kliiniset testit, mutteivät kolmannen tason testejä. Yleinen syy on se, ettei lääkeainetta ole saatu tarpeeksi tehokkaaksi tai lääkkeestä aiheutuu liikaa sivuvaikutuksia. Näin myöhäisessä vaiheessa kaatunut hanke on hyvin kallis. Epäonnistumisen välttämiseksi tutkitaan yhä perusteellisemmin

lääke-ehdokasta ja sen potentiaalisia vaikutuksia jo esikehitysvaiheessa. Tutkimalla biomarkkereita eli lääkkeen toivottujen ja ei-toivottujen vaikutusten kuvaavien geenien metaboliatuotteita voidaan esimerkiksi haittavaikutuksista saada selko jo projektin alussa. [6; 5.]

Lääkeaineita valmistetaan kliinisen kehitysvaiheen tutkimuksiin yleensä kilo- tai benchmittakaavan koelaitoksella, jossa lääkeainetta valmistetaan parin kilon suuruusluokassa. Tässä vaiheessa valmistetut erät tarvitaan välittömästi käyttöön kliiniseen testaukseen ja muuhun tutkimukseen. Mikäli benchmittakaavan tulokset ovat osoittautuneet lupaaviksi, niin kehitysprosessia voidaan jatkaa skaalaamalla reaktio suurempaan mittakaavaan. Tuotantomittakaavaa aikaisempaa luokkaa kutsutaan pilotmittakaavaksi ja se suoritetaan erillisessä pilot-laitoksessa. Pilot-mittakaava on tyypillisesti noin kymmenesosa tuotantomittakaavasta. [5.]

2.4 Jauhemaisen lääkeaineen käsittely

Jauhemaisen lääkeaineen käsittely alkaa kiteytetyn ja kuivatetun lääkeaineen esihienonnuksella tai paakunmurskauksella. Esihienonnukseseen käytetään yleensä laitteita, joiden tarkoituksena on vain pienentää suurimmat kiteet varsinaista jauhatusta varten tai ainoastaan murskata kuivauksessa muodostuneet paakut. Esihienonnuksessa ei vielä synny kovin hienojakoista pölyä, joten riskit eivät tässä prosessin osassa ole yleensä yhtä suuret kuin hienomman pölyn kanssa. Esihienonnettua jauhetta tulee silti käsitellä yhtä suurella varovaisuudella kuin hienoa jauhetta, sillä kemialliset ja biologiset ominaisuudet ovat yhä samat. [1 s. 85 – 94.]

Varsinaisessa jauhatuksessa lääkeaine saadaan haluttuun hienousluokkaan. Jauhatuksessa raaka-aineen partikkelikoko pienennetään sen mukaan, kuinka hienojakoista tuotetta halutaan. Lääkeaineiden jauhatuksen taustalla on partikkelikoon vaikutus lääkeaineen imeytymisnopeuteen käyttäjän elimistössä. Lääkeaineen imeytymisnopeus elimistössä kasvaa, kun partikkelikoko pienenee ja ominaispinta-ala kasvaa. Lääkeaineiden jauhatukseen käytetään erilaisia myllyjä, kuten vasara-, nastatai suihkumyllyjä. Tärkeitä ominaisuuksia myllylle ovat turvallisuus, toimintavarmuus, helppo pestävyys ja oikean partikkelikoon tuottaminen. Jauhamisen jälkeen tuote voidaan vielä seuloa ja erottaa siitä liian suuret ja pienet partikkelit. Tämän jälkeen tuote-erän hiukkaskokojakauma tasoitetaan homogenisoimalla. Homogenisointi

tapahtuu yleensä sekoittamalla valmista jauhetta astiassa. Homogenisoinnin jälkeen tuote pakataan. [1, s. 85 – 94.]

Jauhemaisen lääkeaineen pölyvyys riippuu suuresti sen partikkelikoosta. Mitä hienompaa tuote on, sitä pölyvämpää se on. Pölyn hallintaan voidaan vaikuttaa automatisoimalla prosessi mahdollisimman tehokkaasti ja suojaamalla prosessin kriittiset osat suojaratkaisuilla. Kriittiset osat ovat yleensä tuotteen avoimia siirtoja esimerkiksi astiasta toiseen tai näytteenottoja. Yleisohjeena voidaan yrittää välttää siirtoja ja tehdä mahdollisimman moni operaatio yhdessä paikassa. Erityisesti pienen mittakaavan pilot-laitoksissa automatisointi ei ole kannattavaa, jolloin joudutaan keskittymään erityisesti pölysuojaratkaisuihin ja niiden tehokkuuteen. [1, s. 85 - 94; 7.]

3 Työperäinen altistuminen lääkeaineille

3.1 Aktiivisten lääkeaineiden vaarallisuuden arviointi

Puhtaan lääkeaineen vaarallisuus riippuu sen kemiallisesti ja biologisesti aktiivisista ominaisuuksista. Yleensä puhutaan lääkkeen aktiivisuudesta tai potentiaalista kuvattaessa lääkeaineen biologista aktiivisuutta ja taipumusta kontaminoida muita aineita. Biologisella aktiivisuudella tarkoitetaan aineen taipumusta aiheuttaa haluttu vaikutus esimerkiksi jonkin sairauden hoitoon. Sillä tarkoitetaan myös lääkeaineen taipumusta aiheuttaa epäsuotuisia haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia yritetään arvioida erilaisten raja-arvojen avulla, mutta usein haittavaikutukset saattavat ilmetä vasta vuosien päästä altistumisesta. Tämän takia lääkeaineille altistuminen tulisi pitää mahdollisimman pienenä. Korkea-aktiivisilla lääkeaineilla tarkoitetaan lääkeaineita, jotka aiheuttavat halutun tai ei-halutun vaikutuksen jo hyvin pienissä pitoisuuksissa. Korkea-aktiiviset aineet saattavat olla haitallisia lisääntymiskyvylle. Myös monet muut aineet kuten penisilliinit, jotka ovat hyvin herkistäviä, sekä aineet, jotka aiheuttavat vahvoja biologisia vaikutuksia kuten hormonit, luokitellaan korkea-aktiivisiksi [8.]

Yleinen tapa arvioida lääkeaineen haitallisuutta on OEL-arvo (Occupational exposure limit eli työhygieeninen raja-arvo). OEL-arvolla tarkoitetaan pitoisuutta työpaikan ilmassa, jolle kaikki työntekijät voivat altistua ilman pelkoa haittavaikutuksista. Mitä pienempi OEL-arvo on, sitä haitallisempi kemikaali. OEL-arvot ilmoitetaan yleensä yksikössä $\mu\text{g}/\text{m}^3$. OEL-arvoa pidetään yleisesti olevan parhaana työkaluna aineen

haitallisuuden arvioinnissa. OEL-arvon apuna käytetään yleisesti ADE-arvoa, joka tarkoittaa hyväksyttävää altistumisen määrää päivän aikana. OEL-arvo lasketaan NOEL-arvon ja päivässä hengitetyn ilmamäärän ja muuntokertoimen perusteella. [8.]

$$1) \text{ OEL}(\text{mg}/\text{m}^3) = \frac{\text{NOEL} \left(\frac{\text{mg}}{\text{d}} \right)}{\text{CF} \times V \left(\frac{\text{m}^3}{\text{d}} \right)}$$

Jossa NOEL = No observable effect level

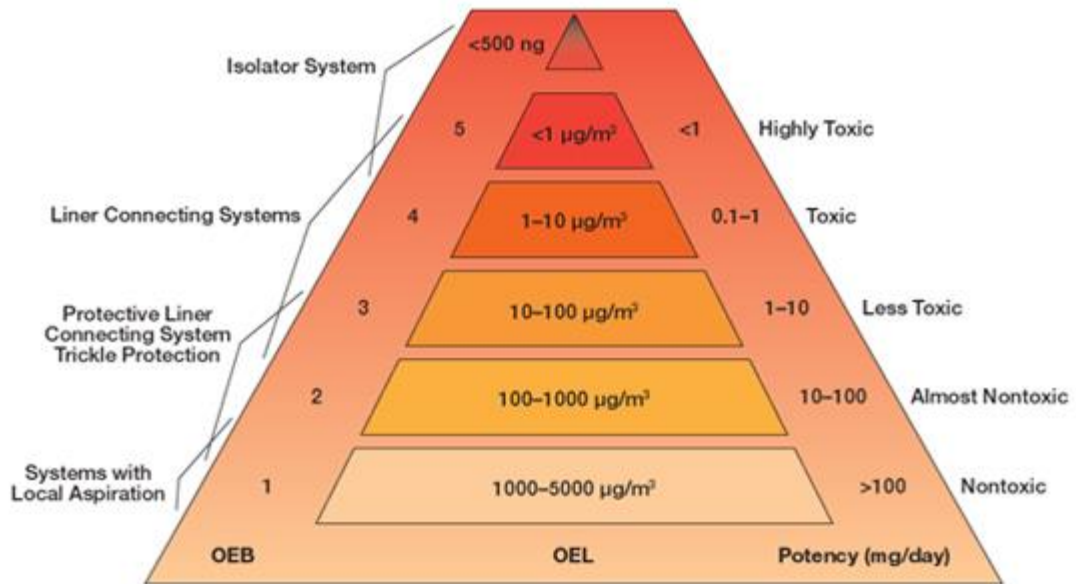
CF= Muuntokerroin

V= hengitetty ilmamäärä

OEL-arvot perustuvat puhtaan aineen pitoisuuteen ilmassa. Ne eivät sinänsä ota huomioon aineen laimentumista, liukenemista tai fysikaalisia ominaisuuksia. Myöskään käsiteltävä lääkeaineen määrä tai operaatioiden lukumäärä ja kesto ei vaikuta OEL-arvoon. OEL-arvossa ei myöskään ole otettu huomioon aineen kulkeutumisreittiä kehon sisällä altistumisessa. [1 s. 236; 8.]

3.2 Lääkeaineiden luokittelu vaarallisuusluokkiin

Lääkeaineet luokitellaan OEB-vaarallisuusluokkiin niiden haitallisuuden perustuvien OEL-arvojen perusteella. OEL-arvojen pohjalta voi olla vaikea arvioida aineen suhteellista haitallisuutta muihin aineisiin verrattuna. Esimerkiksi aineen A OEL-arvo $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vaikuttaa pieneltä, mutta on kuitenkin kymmenen kertaa suurempi kuin aineen B OEL-arvo joka on $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. OEB-vaarallisuusluokkien tavoitteena on helpottaa aineiden luokittelua. OEB-luokat on jaettu siten, että luokka yksi on vähiten vaarallinen ja luokka viisi vaarallisin. OEB-luokan mukaan määritetään käytettävien suojaratkaisujen vaatavuus. Kuvassa 2. on esitetty OEB-luokat ja niiden perusteella vaaditut suojaratkaisut. Samassa kategoriassa olevia aineita tulee käsitellä samalla tavalla ja käyttäen samaa teknologiaa. OEB-luokituksesta ei ole standardia, vaan ne ovat usein yhtiökohtaisia. Tämän takia täytyy aina varmistaa mitä OEL-aluetta OEB-luokka vastaa. [1, s. 236; 8.]



Kuva 2. OEB-luokat [9]

3.3 Pitoisuuksien mittaaminen

OEL-arvot mitataan kahdeksan tunnin keskiarvona eli lääkeaineen pitoisuus voi välillä nousta yli raja-arvon, kunhan keskiarvo pysyy sen OEL-arvon alla. Mittaukseen käytetään yleensä erilaisia mittauslaitteita, kuten kerääjiä. Kerääjä koostuu ilmaa lävitseen imevästä laitteesta sekä suodattimesta, jolle mitattava lääkeaine kertyy. Suodattimesta lääkeaine määritetään esimerkiksi HPLC:n avulla. On tärkeää, että mittaukset tehdään prosessin kriittisissä pisteissä, esimerkiksi siirryttäessä sisään tai ulos suojaratkaisusta. Mittalaitteet tulee asentaa lähelle työntekijän hengitysteitä, jolloin saadaan käyttökelpoista tietoa työntekijän hengittämästä pitoisuudesta. [8; 9.]

Mittauksien suorittamisessa tulisi pitoisuuksien keskiarvon mittaamisen lisäksi keskittää huomio myös pitoisuuspiikkeihin. Suojaratkaisun OEL-luokituksen olisi määrädyttävä myös prosessin kriittisten vaiheiden korkeimpien pitoisuuspiikkien mukaisesti. Pitoisuuksia olisi hyvä seurata säännöllisesti, jolloin voidaan seurata suojaratkaisun ja laitteiston kulumista. Pitoisuusmittaukset olisi hyvä suorittaa SMEPAC-suositusten mukaan. [8; 9.]

4 Lääkeaineiden käsittelyn riskienhallinta

Lääkeaineiden riskienhallinnassa tehdään sekä työturvallisuus että laaturiskien arviointia. Riskienhallinnalla tarkoitetaan riskien tunnistamista sekä epäsuotuisien tapahtumien vaikutusten vähentämistä todennäköisyyksien että prosessin laaja-alaisen valvonnan avulla. Riskinhallinnan tärkein tavoite on löytää prosessin turvallisuuden ja toiminnan kannalta kriittisimmät parametrit ja osat. Perinteisesti riskinhallinnassa riski on sen todennäköisyyden ja vakavuuden tulo. Lopullinen tarkoitus on eliminoida tai minimoida suurimmat riskit. [1.]

Aktiivisia lääkeaineosia käsiteltäessä tarvitaan erityisen tehokasta riskinhallintaa, sillä lääkeaineet voivat olla myrkyllisiä tai aiheuttaa kroonisia vaivoja altistuttaessa jo pieninä pitoisuuksina. Lääkeaineet ovat myös erittäin kalliita, joten myös taloudelliset riskit ovat suuret. Aktiivisten lääkeaineosien käsittelyssä tulisi noudattaa GMP-ohjeistuksien ja laatujärjestelmän ohjeiden lisäksi riskinarvioinnin periaatteita. Riskinarvioinnin periaatteita tulisi soveltaa prosessiin mahdollisimman laajasti. [1.]

Riskinhallinta käynnistyy vaarojen tunnistamisella ja mahdollisten seurausten vakavuuden arvioinnilla. Tunnistamisessa yritetään etsiä tarkastellusta prosessista kaikki ei-halutut tapahtumat, joista voi syntyä haittaa. Tämän jälkeen arvioidaan vaarojen yleisyys tai todennäköisyys. Kun riskin suuruus on saatu määritettyä, päätetään onko riskin suuruus hyväksyttävä vai lähdetäänkö konkreettisiin toimiin riskin pienentämiseksi. [1.]

4.1 Vaarojen tunnistaminen

Vaarojen tunnistamisessa yritetään löytää lääkeaineen tuotannon ja henkilöstön terveyden kannalta kriittiset vaarat. Yleensä vaarojen tunnistus tehdään prosessin osa kerrallaan. Jaottelemalla prosessi osiin pystytään keskittymään yhteen osaan paremmin ja löytämään todennäköisesti enemmän potentiaalisia vaaranpaikkoja. Yleisiä vaaran tunnistamisen menetelmiä ovat muuttujien listaus ja mitä jos -menetelmä. Muuttujien listauksessa yritetään löytää mahdollisimman paljon prosessin kannalta kriittisiä asioita, kuten esimerkiksi prosessimuuttujia. Mitä jos -menetelmässä prosessin vaaroja yritetään selvittää kysymällä kysymyksellä ”mitä jos jokin menee pieleen”. [1.]

Muita riskien ja vaarojen tunnistamisen menetelmiä ovat PHA (Preliminary hazard assessment) ja Hazop (Hazard and operability study). PHA -menetelmä on yhdistelmä muuttujien listausta ja mitä jos -menetelmää. PHA -menetelmässä pyritään tunnistamaan kaikki vaarat ja luokittelemaan ne vaarallisuutensa mukaiseen järjestykseen. Tämän jälkeen määritetään jatkotoimenpiteet kullekin vaaralle. HAZOP -menetelmässä vaaroja etsitään erilaisten apusanojen ja prosessiparametrien, kuten lämpötilan ja paineen avulla. HAZOP soveltuu parhaiten jatkuvatoimisten prosessien turvallisuuden parantamiseen, mutta se on myös todettu toimivaksi lääketeollisuudessa. [1.]

4.2 Seurauksien arviointi

Seurauksien arviointi voidaan joiltakin osin tehdä vaarojen tunnistamisen yhteydessä. Osa seurauksista on vaaran löytymisen jälkeen helposti ymmärrettävissä, mutta monet seurauksista voivat olla vaikeasti löydettäviä tai voivat tapahtua vasta pitkän ajan päästä. Seuraukset voivat muodostaa myös pitkiä seurausketjuja, joiden selvittäminen on haastavaa. Pienet asiat voivat johtaa suuriin ongelmiin, minkä takia jopa lopullisen suurtuhon mahdollisuutta ei pidä vähätellä. Yksinkertainen tapa seurausten arvioinnissa onkin jokaisen vaaran kohdalla pohtia vaaran pahinta mahdollista seurausta. On myös järkevää pohtia vaarasta aiheutuva tyypillinen seuraus.

Seurauksien arvioinnissa tulisi arviointi keskittää ihmiselle ja ympäristölle, prosessille ja laitteille, tuotteelle ja liiketoiminnalle kohdistuviin seurauksiin. Arvioimalla jokainen osialue erikseen saadaan arvioituista seurauksista yhdenmukaisia. Tyypillisesti voidaan seurausten arviointiin käyttää erilaisia tunnuslukuja, kuten menetettyä rahaa tai loukkaantumisten määrää tuhatta tai miljoonaa työtuntia kohti. [1.]

4.3 Todennäköisyyksien arviointi

Vaarojen toteutumisen todennäköisyyden arviointia on yleensä erittäin vaikea tehdä yhdenmukaisesti eri ihmisen arvioimana. Ihmisten tekemät arviot tulisi pystyä perustelemaan loogisin perustein. Yleisesti käytetään historian pohjalta tilastoitua tietoa todennäköisyyden arviointiin. Tieto ei kuitenkaan aina ole luotettavaa tai päde kyseiseen tilanteeseen. Tämän takia tapahtuman todennäköisyys arvioidaan

varmuuden vuoksi suuremmaksi kuin se todellisuudessa on. Tapahtuman todennäköisyyden arviointiin voidaan käyttää tapahtumapuuta, jossa tapahtuman todennäköisyys arvioidaan loogisesti käyttäen ”ja” sekä ”ei” sanoja. Lähtöasetelman tulee kuitenkin olla tässä tilanteessa oikea, jotta saadaan järkeviä tuloksia. Yleisesti käytetään myös ihmisen luotettavaan toimintaan perustuvia malleja. Näissä malleissa operoivan henkilön toimintavarmuus arvioidaan työaidon, ympäristön ja työn stressaavuuden mukaan. Todennäköisyyksien arviointiin voidaan käyttää myös matemaattisia malleja tai simulointimalleja. [1.]

4.4 Riskin muodostaminen ja hyväksyminen

Riskin suuruus muodostuu lopulta vaaran seurauksen vakavuuden ja tapahtuman todennäköisyyden mukaan. Yleisohjeena pienimmät riskit voidaan hyväksyä ja suurimmat hylätä. Hylkäämisellä tarkoitetaan, että riskin aiheuttava toiminto jätetään tekemättä. Riskin hyväksymisen rajaan vaikuttaa suuresti raha. Mikäli riskin hyväksymiskynnys nostetaan liian suureksi, joudutaan riskinarviointiin ja prosessin kehittämiseen käyttämään ylimäärin aikaa ja rahaa. Jos taas hyväksymiskynnys jätetään liian alhaiseksi, voivat seurauksien kustannukset nousta huomattaviksi. Tasapainon löytämiseen käytetään yleensä iteratiivista työskentelyä sekä jatkuvaa kehittämistä. [1.]

Riskin hyväksymisessä tulee ajatella kenelle riski on hyväksyttävä. Riski voi esimerkiksi olla hyväksyttävä rahallisesti tehtaan toiminnalle, muttei altistumisen tapahtuessa työntekijöille. Joskus kuitenkin todennäköisyys suurkatastrofiin on niin pieni, että sen ajatellaan lähestyvän suuruudeltaan nollaa. Voidaan myös arvioida, että riski on niin pieni kuin se on käytännöllisesti mahdollista. Yleinen tapa on arvottaa riskit niiden todennäköisyyksien ja seurauksien vakavuuden mukaan ja määrittää siten hyväksyttävät riskit. [1.]

4.5 Työturvallisuusriskit

Suuren terveysvaaran lääkepölyn käsittelyssä aiheuttaa lääkeaineiden haitallisuus ja lääkeaineille altistuminen. Yleisin tapa altistua lääkepölylle on hengittää pölyä ilman kautta. Keuhkoihin päästessään lääkeaine pääsee helposti imeytymään verenkiertoon

ja aiheuttamaan haittavaikutuksia elimistössä. Lääkepöly voi aiheuttaa myös mekaanista ärsytystä sekä kroonisia vaivoja keuhkoihin päästessään, mutta yleensä ajatellaan kemiallisen ja biologisen altistumisen olevan huomattavasti merkittävämpiä asioita ihmisen terveyden kannalta. Lääkeaine voi myös imeytyä kehoon silmien tai ihon kautta, jolloin tarvitaan kyseistä lääkeainetta kestäviä suojaimia. Lääkeaine voi myös päätyä ihmiskehoon nieltynä esimerkiksi ruuan mukana. Kulkeutuminen voi johtua esimerkiksi huonosta käsihygieniasta. [1; 7; 10.]

Lääkepölyn haitallisuuteen vaikuttaa oleellisesti lääkkeen partikkelikoko. Mitä hienojakoisempaa lääkejauhe on, sitä helpommin se imeytyy elimistössä. Lääkepölyn käsittelyn kannalta hienojakoinen lääkepöly on vaikeampaa hallita ja se leviää helpommin ympäristöön. Lääkepölyn leviäminen vaikeuttaa laitteiden ja tilojen puhdistamista. Epäsiisteys voi helposti johtaa ristikontaminaatioihin ja työntekijöiden altistumiseen. Lääkkeen pieni partikkelikoko ja partikkelien muoto edesauttaa myös aineen syytymistä, mikä aiheuttaa pölyräjähdysvaaran. [1;7;10.]

Oireet lääkepölylle altistumisesta saattavat ilmaantua vasta vuosien päästä itse altistumisesta, jolloin altistumisen alkuperä voi olla mahdoton jäljittää. Lääkepölylle altistumisen seurauksena työntekijä voi saada vakavan sairauden, kuten syövän tai keuhkosairauden. Osa lääkeaineista voi olla lisääntymiskyvyille tai perimälle haitallisia, jolloin haittavaikutukset saattavat esiintyä vasta vuosien päästä. Suurina annoksina myös akuutit myrkytysoireet ovat mahdollisia. Lääkepöly voi myös olla herkistävää ja aiheuttaa työntekijälle iho-oireita ja astmaa. Allergia voi kehittyä hyvin nopeasti tai toisaalta vasta vuosien altistumisen seurauksena. [1; 7.]

4.6 Laaturiskit

Yleisimmät lääkeaineen käsittelyssä syntyvät tuotteen laatua uhkaavat vaarat ovat kontaminaatiot. Yleensä kontaminaatiot jaotellaan ristikontaminaatioksi, vieraan aineen aiheuttamaksi kontaminaatioksi ja mikrobiologiseksi kontaminaatioksi. Kontaminaatiolla tarkoitetaan yleisesti vieraan, ei-halutun aineen pääsyä tuotteeseen. Ristikontaminaatiolla tarkoitetaan eri lääkeaineiden sekoittumista keskenään, esimerkiksi edellisen erän jäämien päästessä sekoittumaan uuteen erään. Mikrobiologisella kontaminaatiolla tarkoitetaan mikrobien, esimerkiksi homeiden aiheuttamaa kontaminaatiota. [1, s. 211.]

Kontaminaatio saa tyypillisesti alkunsa kriittisissä jauheen käsittelyn vaiheissa, kuten näytteenotossa ja tuotteen avoimissa siirroissa. Tyypillinen kontaminaation syy on myös huolimattomasti toteutettu siivous. Kontaminaatio voi myös johtua esimerkiksi raaka-aineen tai epäpuhtaudesta, huonoista laitevalinnoista tai prosessissa tarvittavista kertakäyttötarvikkeista. Joskus tuotteen pilaantuminen voi aiheutua inhimillistä erehdyksistä ja sekaannuksista. [1, s. 211.]

4.7 Toiminnan laadun vaarantavat tekijät

Toiminnan laadulla (Operational excellence) tarkoitetaan prosessin kykyä toimia tehokkaasti ja mahdollisimman pienellä hävikillä. Toisin sanoen toiminnan laatu on kustannusten minimointia ja voiton maksimointia. Toiminnan laatu voi vaarantua yrityksen henkilöstön toiminnan, prosessin toimimattomuuden, tai ulkoisten tekijöiden takia. Henkilöstön toiminnasta johtuva laadun heikkeneminen voi johtua virheistä, huolimattomuudesta, tietämättömyydestä tai asenteista. Prosessin toimimattomuus voi johtua huonoista laitevalinnoista, kunnossapidon puutteista tai väärin valvotusta prosessista. Ulkoiset tekijät voivat vaarantaa prosessin laadun, vaikka prosessi ja työntekijät muuten toimisivat laadukkaasti. Esimerkiksi raaka-aineen markkinahinnannousu ja lopputuotteen markkinahinnanlasku tekee prosessista kannattamattoman, jolloin prosessi ei ole enää tarpeeksi tehokas eli se ei täytä sen hetkisiä laatuvaatimuksia. [1; 3.]

4.8 Riskien minimointi

Yleisen riskinarvioinnin lisäksi riskien minimointiin voidaan soveltaa laatujärjestelmiä, joilla voidaan tukea laadun- ja riskienhallintaa. Riskinarvioinnin tulisi olla jatkuvaa ja sitä tulisi päivittää hyödyntäen uusia näkökulmia ja ajattelutapoja. Tärkeää on kommunikointi kaikkien prosessin asiantuntijoiden kanssa ja heiltä saatavan tiedon hyödyntäminen. Tärkeää on saada operaattorit sitoutumaan prosessin kehittämiseen ja riskien minimointiin, kuten esimerkiksi suojarusteiden käyttöön. Prosessi tulisi myös rakentaa niin, että sen kunnossapito ja operointi on turvallista ja kannattavaa.

Työturvallisuuteen liittyvät riskit tulisi minimoida mahdollisuuksien mukaan yhdessä työntekijöiden kanssa. Käsiteltävien lääkeaineiden OEB-luokat tulisi määrittää ja

rakentaa niille soveltuvat suojaratkaisut. Suojaratkaisun tulisi koostua laitteista, jotka minimoivat työntekijöille aineesta kohdistuvat haitat. Suojaratkaisujen tulisi olla ergonomisia työntekijöille. Esimerkiksi raskaat käsin tehtävät nostot pitäisi korvata nostoapulaitteilla. Pölypitoisuuksia tuotantotiloissa tulisi seurata jatkuvasti ja kriittisimpiin kohteisiin asentaa pitoisuushälyttimet. Pölyräjähdysten mahdollisuus jauheita käsiteltäessä voidaan estää minimoimalla kipinälähteet ja lisäämällä jauheen sekaan inerttiä kaasua. Pölyräjähdysten takia tulee pölynkäsittelyssä käyttää antistaattisia materiaaleja. Tärkeää on, että työntekijä saa tiedon potentiaalisista vaaroista ja osaa varautua niihin. Työntekijä pitää kouluttaa annettuun työtehtävään. Työntekijän tietotaso täytyy myös pitää ajan tasalla. [1, s. 211.]

Kontaminaatioiden minimoimiseksi eri lääkeaineet tulee käsitellä erillään toisistaan. Näin estetään parhaiten eri aineiden ei-haluttu sekoittuminen ja sekaannukset. Sekaannuksien välttämiseksi jauheen säilytysastioiden ja paikkojen tulisi olla tarkkaan merkittyjä ja dokumentoituja. Yleisesti tuotteen avoimia siirtoja astiasta toiseen tulisi välttää. Kontaminaation välttämiseksi tulisi yhdessä astiassa yrittää suorittaa mahdollisimman monta operaatiota. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää suljettuja kuljettimia ja prosessiautomaatiota. Näytteenotossa tulisi noudattaa varovaisuutta ja aseptisiä näytteenottomenetelmiä. Näytteenotto voidaan myös suorittaa erillisen näytteenottoruuvien tai isolaattorin kautta. [1, s. 211; 11, s.9 - 36.]

Ristikontaminaation ja mikrobiologisen kontaminaation estämiseksi pitäisi puhdistustuloksia seurata ja puhdistusjärjestelmä validoida. Pesutulokset tulisi dokumentoida. Puhdistusnäytteet otetaan yleensä pyyhkäisykokeilla testattavan kohteen pinnasta. Puhdistukseen voidaan käyttää CIP-järjestelmiä, joissa puhdistus tapahtuu suoraan kohteeseen erillisten pesukeskuksien välityksellä. Raaka-aineiden puhtaus tulisi määrittää ennen raaka-aineiden pääsyä prosessiin. [1, s. 211; 11 s. 9 - 36.]

5 Suojaratkaisut lääkepölyn käsittelyssä

Lääketeollisuudessa suojaratkaisulla tarkoitetaan tuotteen eristämistä ympäristöstään, tuotteen laadun ja turvallisuuden hallintaa. Lääketeollisuudessa suojaratkaisulla pyritään suojaamaan työntekijöitä lääkeaineen haitallisilta vaikutuksilta ja suojaamaan tuotetta kontaminaatiolta. Englanninkielisissä maissa puhutaan termistä ”containment”.

Suojaratkaisujen taso (level of containment) riippuu prosessoitavien aineiden haitallisuudesta OEB-luokitusten perusteella. Toteutetun suojaratkaisun tasoon vaikuttavat myös käsiteltävät määrät. Jos laitoksella käsitellään vain hyvin pieniä määriä haitallisia aineita, niin ei välttämättä tarvita raskainta mahdollista suojaratkaisua. [11, s 9 - 36.]

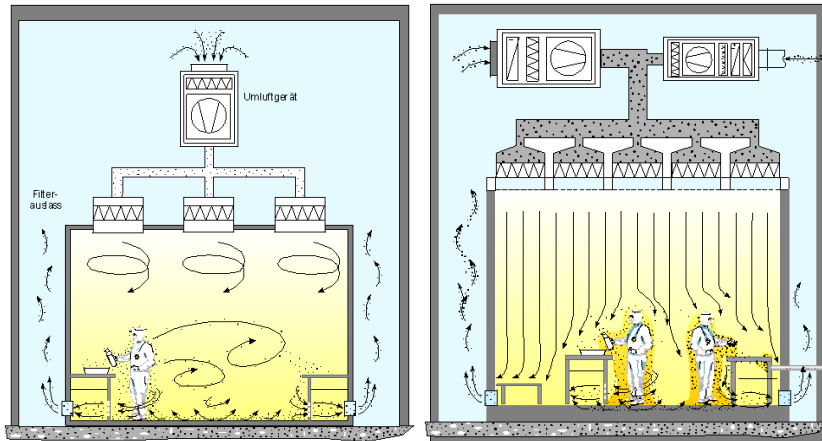
Suojaratkaisun tärkein tavoite on suojata lääkeaineita käsittelevää ihmistä. Samanaikaisesti sen tehtävä on suojata tuotetta ympäristön epäpuhtauksilta. Suojaratkaisuilla ei koskaan päästä olemattomaan altistumiseen, mutta niillä voidaan vähentää altistuminen niin pieneksi, ettei sillä ole vaikutusta terveyteen. Tuotteen suojaaminen ympäristöltä on ensiarvoisen tärkeää, sillä pienikin ympäristöstä peräisin oleva epäpuhtaus voi aiheuttaa koko tuote-erän pilaantumisen ja suuret rahalliset menetykset. Toisaalta pienikin määrä korkea-aktiivista ainetta voi päästessään ulos suojaratkaisusta aiheuttaa vakavia seurauksia ihmiselle. Erityisen vaarallisia paikkoja suojaamisen kannalta ovat tuotteen avoimet siirrot ja pakkaus. Myös erilaiset huolto- ja korjaustilanteet aiheuttavat merkittäviä vaaran paikkoja, jos esimerkiksi korjaaja ei huomaakaan laitteiston olevan tyhjä. Muita potentiaalisen riskinpaikkoja ovat erilaiset akselien tiivisteet ja muut ulosviennit sekä näytteenotto. Pölysuodattimien ja ilmastoinnin tulee olla toimintavarmoja, jottei tuote pääse leviämään ympäristöönsä mahdollisen vian vuoksi. [11, s. 9 - 36.]

5.1 Sulkutilat, paineistus ja ilmanvaihto

Sulkutila tai ilmalukko on erillinen tila ennen sitä varsinaista tilaa, jossa lääkeaineita käsitellään. Ilmalukko on toimii sulkuna ennen siirtymistä puhtaampaan tai likaisempaan tilaan. Yleensä käsiteltävä tuote ja työntekijät siirtyvät suojattuun tilaan erillisten sulkujen kautta. Tuotantotilat on yleensä alipaineistettu siten, että paine laskee portaittain siirryttäessä operointitiloihin. Näin korkea-aktiiviset ja haitalliset lääkeaineet saadaan pidettyä suojaratkaisun sisällä. [1; 11.]

Ilmanvaihto suojaratkaisun sisällä toteutetaan joko laminaarisella virtauksella tai turbulenttivirtauksella (Kuva 3.). Laminaarisessa virtauksessa ilman tulokanava on sijoitettu vastakkain ilman poistumkanavan kanssa, jolloin ilmavirta liikkuu suoraviivaisesti kuljettaen epäpuhtaudet mukanaan. Turbulenttisessa virtauksessa tulo- ja poistokanavat eivät ole vastakkain vaan ilmavirta poistuu tilasta pyörteisesti.

Yleisesti laminaarista virtausprofiilia tulisi käyttää vaativimpiin ilmanpoistoratkaisuihin esimerkiksi vetokaapissa. Suojaratkaisujen yhteydessä ilmanvaihdon teho ilmoitetaan yksikössä 1/h eli montako kertaa suojatun tilan ilma vaihtuu tunnin aikana. Vaativimmissa kohteissa ilmanvaihdon teho on suuri eli ilma vaihtuu lukuisia kertoja tunnin aikana. [11.]



Kuva 3. Turbulentti- ja laminaari-ilmanvaihdon virtausprofiilit [12]

5.2 Vaatimukset pinnoille ja materiaaleille

Lääkeaineiden käsittelyssä pintojen on oltava mahdollisimman sileitä, jolloin mahdollisimman vähän likaa ja bakteereita kertyy pinnoille. Bakteerit ovat kooltaan 0,5 – 5 μm :ä, joten pintojen on oltava sileydeltään sellaisia, ettei bakteereja pääse kertymään pintojen epätasaisuuksiin. Virukset ovat kooltaan nanometrien luokkaa, mutta suurin osa niistä ei selviydy ilman isäntäsolua kovin pitkään. Tyypillisesti pintojen karheus ilmoitetaan Ra-lukuna, joka on pinnan absoluuttisten profiilipoikkeamien aritmeettinen keskiarvo. Tyypillinen vaatimus pintojen karheudelle on Ra-arvo 0,8 μm . Tätä pienemmät arvot eivät ole kuitenkaan lainkaan harvinaisia. Pintojen hitsisaumojen tulisi olla mahdollisimman tasaisia ja hiottuja. Myös teräspintojen tulisi olla hiottuja ja kiillotettuja. Tuotteen kanssa kosketuksissa olevien muotojen pitäisi olla liian kertymisen vuoksi pyöristettyjä. Epäjatkuvuuskohtia ja teräviä kulmia on vältettävä. Mutterien päiden tulisi olla pyöristettyjä eikä aiheutta kontaminaatoriskejä tuotteelle. [11.]

Tyypillisiä lääketeollisuudessa suosittuja materiaaleja ovat erilaiset ruostumattomat teräkset. Ruostumaton teräs soveltuu lähes kaikkiin tilanteisiin, oli sitten kyse suorasta kontaktista tuotteeseen tai ei. Kaikki ruostumattoman teräksen laadut eivät kuitenkaan

kestä aggressiivisia liuottimia, joita tarvitaan esimerkiksi lääkeaineen synteesissä. Tyypillisesti jauheiden käsittelyssä käytetään haponkestävää terästä AISI 316L. Joissakin tilanteissa teräs voidaan päällystää keraamisella pinnoitteella tai muovilla, esimerkiksi teflonilla. Päällysteillä saadaan erinomainen kemikaalien kesto ja usein lämmönkesto noin 200 °C:een asti. Käytettäessä ruostumatonta terästä tulisi hiiliteräksen käyttämisestä samassa tilassa välttää. Hiiliteräs ruostuu helposti, jolloin on olemassa mahdollisuus, että ruoste siirtyy ruostumattomiin teräsosiin. [11.]

5.3 Isolaattorit

Isolaattorilla tarkoitetaan laitetta, joka eristää vaarallisen aineen käsittelijän vaarallisesta aineesta. Isolaattori on yleensä joko kiinteä seinä tai ohut muovinen kalvo, jossa on operointiin tarkoitetut paikat käsineille. Isolaattoreiden avulla voidaan päästä erittäin pieniin altistumisen pitoisuuksiin, erityisesti jos niitä käytetään muiden suojausvälineiden kanssa osana suojaratkaisua. Isolaattoreita käytetäänkin yleensä tilanteissa, joissa vaaditaan äärimmäisen hyvä eristys kohteesta esimerkiksi pölyävyyden vuoksi. [11; 13.]

5.3.1 Kiinteät isolaattorit

Kiinteä isolaattori (kuva 4.) sopii parhaiten sellaiseen osaan prosessia, jossa riskit lääkeaineen käsittelyssä ovat suurimmat. Kiinteä isolaattori on yleensä teräksestä, lasista tai muovista rakennettu tila. Tilaa operoidaan näkölasin kautta isolaattoriin kiinnitetyillä kumikäsineillä.. Kiinteän isolaattorin etuna on sen suojausvarmuus. Kiinteällä isolaattorilla voidaan päästä jopa vain nanogrammaluokan altistumiseen OEL- arvoina mitattuna. Kiinteän isolaattorin etuna on sen helppo pestävyys ja mahdollisuus tehdä isolaattorista kemikaalien tai liuottimien kestävä. Kiinteän isolaattorin huonoja puolia ovat joustamattomuus ja kallis hinta. [11; 13.]



Kuva 4. Kiinteä isolaattori [14]

5.3.2 Joustavat isolaattorit

Joustavat isolaattorit (kuva 5.) ovat yleensä polyvinyylidikloridista tai polyuretaanista valmistettuja kalvoja, joilla haluttu kohde suojataan. Kalvo on antistaattinen ja yleensä kertakäyttöinen. Kalvo asennetaan yleensä kiinteään teräskehikkoon esimerkiksi kaksipuoleisella teipillä tai erilaisilla kiinnittimillä. Kohteen operointi tapahtuu isolaattorin kalvoon kiinnitettyjen käsineiden kautta. Joustavaa isolaattoria käytetään kohteissa, joissa kiinteä isolaattori ei tule kyseeseen. Joustavan isolaattorin etuna sen helppous ja investointikustannuksen edullisuus. Isolaattori voidaan sijoittaa juuri sinne missä suojaus tarvitaan. Joustavuuden takia isolaattori on hyvin käyttäjäystävällinen. Joustava isolaattori asentaminen ja purkaminen on nopeaa. Kertakäyttöisyyden vuoksi pesukustannuksia ei synny. Parhaimmilla joustavilla isolaattoreilla voidaan päästä hyvin lähelle kiinteiden isolaattoreiden suojaustehoa. Joustavien isolaattoreiden haittapuolena on kertakäyttöisyydestä johtuvat korkeat käyttökustannukset. [11; 13.]



Kuva 5. Joustava kalvoisolaattori [14]

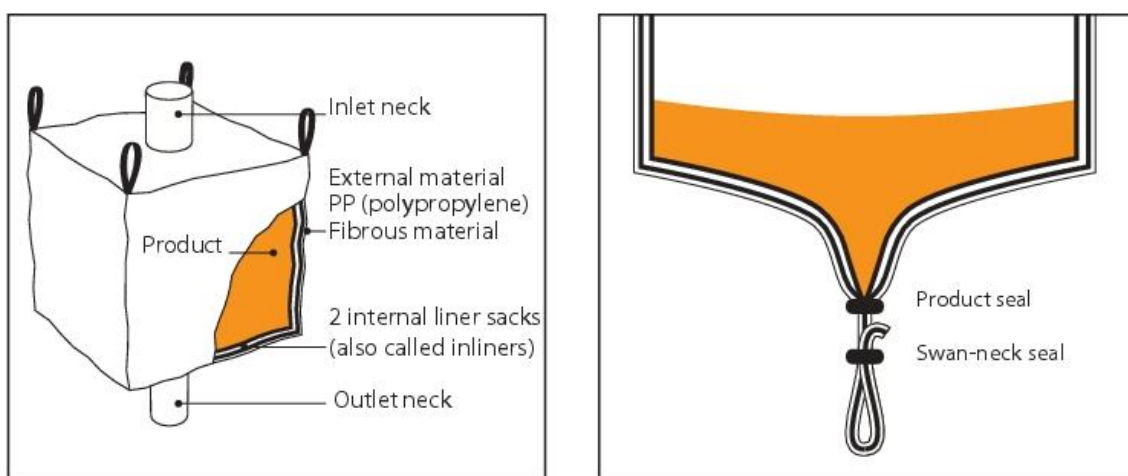
5.4 Tuotteen siirto

Tuotteen siirrot ovat aina potentiaalisia riskinpaikkoja prosessissa. Tuotteen siirrossa erityisesti suuria määriä käsiteltäessä muodostuukin helposti haitallista pölyä. Suojaratkaisu pyritäänkin rakentamaan sellaiseksi, että tuotteen avoimet siirrot on minimoitu. Pienien tuotemäärien siirrossa käytetään yleensä isolaattoreita. Siirrettäessä tuotetta isolaattorin sisällä siirretään tuote ensin isolaattoriin erillisen sulun kautta. Sulun tarkoitus on minimoida ulos pääsevän pölyn määrä. Astian suu asetetaan isolaattoriin ja tuote siirretään kaatamalla tai kauhomalla. Suuria määriä tuotetta siirrettäessä voidaan tuote siirtää pneumaattisesti yli- tai alipainekuljetuksella putken tai letkun sisällä. Tuote voidaan myös siirtää turvallisesti erilaisten pakkauslaitteistojen tai sulkuventtiilien kautta. [11; 13.]

5.4.1 Suursäkki

Suursäkki ovat kooltaan noin 500–1000 l:n kokoisia joustavia säkkejä, joihin jauhe siirron ajaksi pakataan. Suursäkin etuna on sen suuri kapasiteetti ja varastoinnin helppous. Suursäkki koostuu lujitetusta ulkosäkestä sekä sisäisestä tuotesäkestä (kuva 6.). Suursäkki on helppo täyttää ja tyhjentää yksin. Suursäkki täytetään kuormalavan

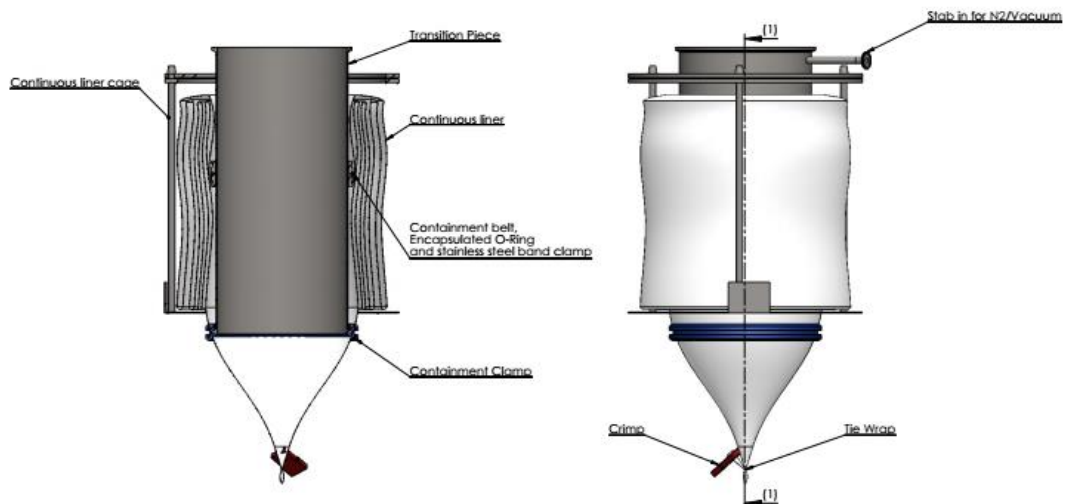
päällä, joten säkkiä liikutellaan siirtämällä lavaa trukilla tai pumppukärryillä. Suursäkin tyhjennys tapahtuu nostamalla suursäkki sen nostorihmoista erillisellä säkinnostimella tyhjennyskohteen ylle, ja avaamalla ulomman ja sisemmän säkin suut. Kun säkki on tyhjä, se voidaan hävittää. Käytettäessä suursäkkejä asiantuntevasti muodostuu hyvin vähän pölyä, mutta suursäkin varovainen operointi ei itsessään riitä suojaratkaisuksi, vaan aktiivisten aineiden kanssa tarvitaan lisäksi muita ratkaisuja. Eräs ratkaisu on käyttää säkinsulkijaa purkamisen ja täytön yhteydessä, jolloin säkkiin jäänyt tuote ei pääse leviämään niin helposti. On myös mahdollista ympäröidä säkin suun antistaattisella muovikalvolla. Suursäkit eivät luonnollisesti sovellu kovin pienille tuotemäärille. [11; 13.]



Kuva 6. Suursäkin rakenne [13]

5.4.2 Katkeamaton pakkauslaitteisto

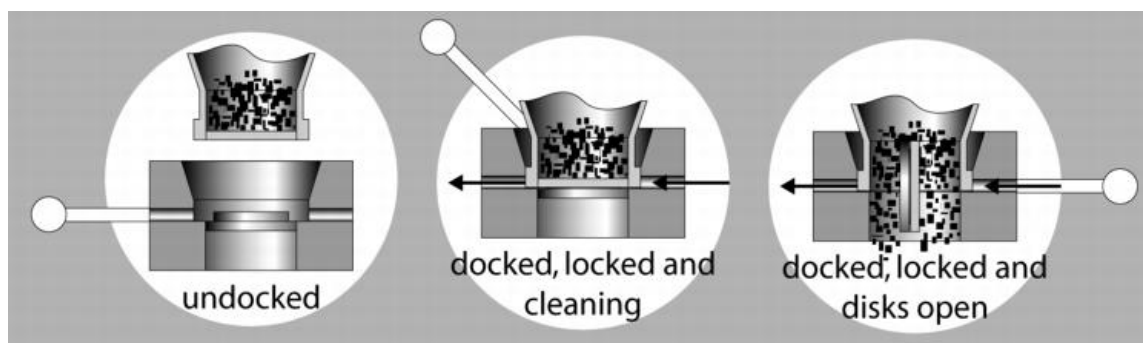
Katkeamattomasta tuotteen pakkauksesta (kuva 7.) hyvä esimerkki on jatkuva pussi-tyyppinen ratkaisu, jota käytetään tuotetta erilliseen astiaan syötettäessä. Tämän tyyppisissä ratkaisuissa on tarkoitus, että siirrettävä tuote ei missään vaiheessa ole kosketuksessa ympäristön kanssa. Ratkaisussa tuotetta syötetään pitkään pussiin, joka katkaistaan sopivin väliajoin sen täytyessä tuotteella. Katkaisu tapahtuu erillisillä katkaisimilla, jotka sulkevat täyden pussin suun ja samalla sulkevat pitkän pussin suun, josta saadaan uusi pussi tuotteelle. Ratkaisulla voidaan päästä alle $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pölypitoisuuteen. [11, 13.]



Kuva 7. Katkeamaton pakkauslaitteisto [15]

5.4.3 Halkeavat venttiilit

Halkeavia venttiilejä käytetään, kun halutaan suojata tuotteen siirto erittäin hyvin. Halkeava venttiili koostuu passiivi- ja aktiiviosasta (kuva 8.). Kumpaakaan osaa ei voi aukaista ilman toista, jolloin tuote pysyy erillään ympäristöstään. Aktiiviosaan on kiinnitetty kampi, josta venttiili saadaan auki kun se on liitetty passiiviosaan. Yleensä venttiilin aktiiviosa on kiinni laitteessa kuten myllyssä ja passiiviosa on kiinni siirrettävässä astiassa. [11, 13.]



Kuva 8. Halkeavan venttiilin toimintaperiaate [13]

Halkeavilla venttiileillä saadaan aikaan hyvä ja lähes pölyvapaa suojaus. On kuitenkin mahdollista, että jonkin verran pölyämistä tapahtuu, joten halkeavaa venttiiliä on mahdollista käyttää lisäksi isolaattorin sisällä, jolloin voidaan lisätä suojatehoa entisestään. Halkeavien venttiilien ongelmana on niiden paino ja epäergonomisuus,

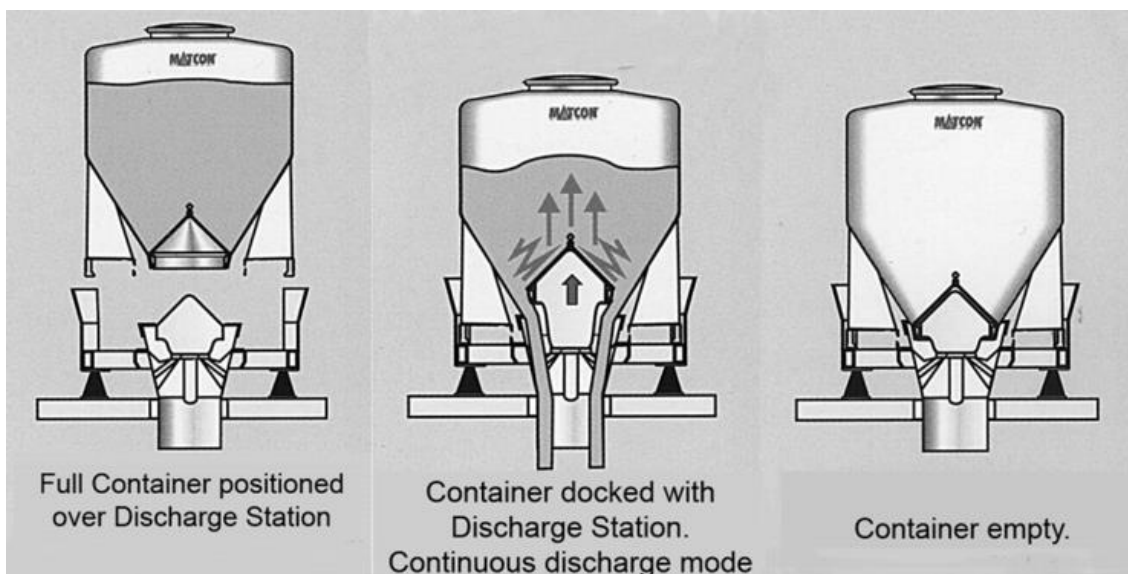
erityisesti isolaattorin sisällä käytettynä. Ne eivät usein sovellu hankalasti virtaaville tuotteille. Tuotteille, jotka eivät ole kaikkein haitallisimpia, voidaan käyttää ruostumattomasta teräksestä valmistettuja läppäventtiilejä (kuva 9.). [11; 13.]



Kuva 9. Läppäventtiili [16]

5.4.4 Kartioastiat

Kartioastiat (kuva 10.) ovat tuotteen siirtoon ja säilytykseen tarkoitettuja astioita, joissa on tuotteen siirto tapahtuu yhteensopivan kartion ja sen vastakappaleen kautta. Kartioastioilla voidaan siirtää ja niissä voidaan säilyttää suuria määriä lääkettä ilman pölyämistä. Kartioastioita käytetään yleensä sisäisiä tuotteen siirtoja varten, sillä astioiden sisään ja ulostulojen tulee olla yhtenäisiä, jotta tuotteen siirto onnistuu. Tämän takia kartioastioita käytettäessä joudutaan kaikki käytettävät kohteet valmistamaan niille sopiviksi. [11; 13.]



Kuva 10. Kartioastian toimintaperiaate [13]

5.5 Henkilösuojautuminen

Henkilösuojautuminen on lääkeaineiden käsittelyssä tärkeää, mutta sen ei pidä olla yksinomainen suojaratkaisu, vaan suojaratkaisun tehon pitää perustua muihin suojamenetelmiin. Tyypillisiä henkilösuojaimia ovat erilaiset kertakäyttöiset hengityssuojaimet, joita tosin käytetään vain vaarattomimpien kemikaalien kanssa. Haitallisempien kemikaalien kanssa käytetään erillisiä naamareita. Naamari voi saada ilman suoraan letkun kautta ilmalähteestä, tai se voi imeä käyttäjän tarvitsevan ilman erillisen moottorivyön ja suodattimen kautta. Henkilön keho suojataan HDPE:stä valmistettuun pukuun, joka voi olla tilanteesta riippuen täyshaalari tai vain ylävartalon peittävä takki (kuva 11.). Yleisimmin tunnettu suoja-puku on DuPontin valmistama Tyvek-puku, joka vedenkestävä ja on repimislujuudeltaan erinomainen. Lääkeaineiden käsittelyyn tarkoitettut hanskat ovat yleensä nitrilikumia tai PVC:tä. Kengät suojataan yleensä erillisillä suojaimilla. Joissakin tilanteissa, kun muu henkilösuojaus koetaan riittämättömäksi, käytetään avaruuspukuja muistuttavia täyssuojapukuja (kuva 12.). Täyssuojapuvut eivät ole kuitenkaan työntekijälle käytännöllisiä, minkä takia niiden käyttöä tulisi pyrkiä välttämään ja yrittää saada muut suojaratkaisun osat prosessissa toimivaksi. [1, s. 202; 11; 13.]



Kuva 11. Työntekijä suojautuneena Bernerin valmistamaan suojapukuun, kengänsuojiiin, kertakäyttöiseen hengityssuojaan ja hanskoihin. [17]



Kuva 12. Täyssuojapuvussa työskentelyä [13]

5.6 Näytteenotto

Näytteenotto on huolimattomasti tehtynä potentiaalinen kontaminaation lähde. Huolimaton näytteenotto saattaa myös altistaa tekijänsä haitalliselle aineelle varsinkin, jos kyseessä on korkea-aktiivinen aine. Tällöin edes huolellisuus ei välttämättä riitä, vaan tarvitaan erillisiä suojaratkaisuja. Yksinkertaisin tapa on käyttää sopivia henkilösuojaimia näytteenotossa tai rakentaa laitteeseen, josta näyte otetaan kiinteä näytteeotin kuten näytteenottoruuvi. Astioista ja säkeistä näytteenotto voidaan tehdä erillisen näytteenottoon tarkoitetun isolaattorin kautta (kuva 13.). [11.]



Kuva 13. Näytteenottoisolaattori [18]

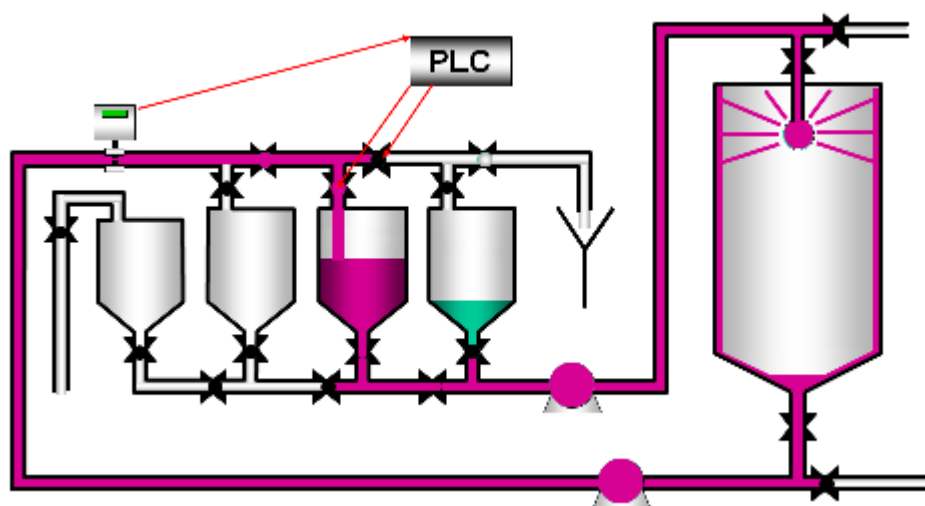
5.7 Pesu ja siisteys

Prosessissa siisteyden vaaliminen on äärimmäisen tärkeää kontaminaation välttämiseksi. Hyvän siisteystason ylläpidolla minimoidaan riski lian tai mikrobien pääsyyn tuotteeseen. Asianmukaisilla siisteyskäytännöllä estetään myös tuotteiden ristikontaminaatio. Pesutulosten seuraaminen tulisi organisoida tehokkaaksi ja pesutulokset tulisi arkistoida. Näin voidaan varmistaa, että riittävät toimet on tehty tuotteen turvallisuuden ylläpitämiseksi. Pesumenetelmät tulisi validoida. Siisteyden validoimisessa otetaan puhdistetusta kohteesta näyte, joka analysoidaan. Analyysin perusteella voidaan laskea paljonko kohteeseen on jäänyt puhdistumatonta tuotetta. Raja-arvot tulee siisteyden suhteen asettaa sellaisiksi, ettei niistä aiheudu haittaa tuotteelle. Esimerkiksi edellisen käsitellyn tuotteen jäämä puhdistuksen jälkeen voi olla

suuruusluokkaa 1-10 ppm. Erityisen tarkat raja-arvot tulee ottaa käyttöön, kun aineen kaikkia biologisia ominaisuuksia ei tiedetä. Joissakin yrityksissä käytetään turvarajana yhtä tuhannesosaa vaikutuksen aiheuttavasta annoksesta. Äärimmäistä huomiota tulee myös kiinnittää, ettei puhdistus itsessään aiheuta esimerkiksi mikrobiologista kontaminaatiota. [1, s. 61; 11.]

5.7.1 CIP-pesu

Automatisoidussa tuotannossa pesu suoritetaan yleensä CIP (Cleaning in place)- tai WIP (Washing in place)-pesuna. CIP-pesussa putkistot, säiliöt ja prosessilaitteet puhdistetaan ilman niiden avaamista tai käsin pesemistä. CIP-pesussa pesureitti linjataan venttiilien avulla niin, että erilliseltä pesukeskukselta tuleva pesuvesi virtaa puhdistettavaan kohteeseen (kuva 14.). Pestävä kohde, kuten reaktori tai säiliö, pestään erillisten suuttimien tai pesupallojen kautta. Kohteesta pesuvesi virtaa takaisin pesukeskukselle. Huuhtelu- ja pesuvettä kierrätetään pesureittiä pitkin, kunnes kohde on puhdas. CIP-pesu voi olla ristikontaminaatiovaaran vuoksi vaikea toteuttaa laitoksissa, joissa käsitellään useita erilaisia lääkeaineita. Näissä tilanteissa käytetty pesuliuos hävitetään suoraan käytön jälkeen ilman sen kierrättämistä. WIP-pesua käytetään toisinaan synonyyminä CIP-pesulle. Yleisesti WIP-pesun kuitenkin mielletään olevan vähemmän automatisoitu kuin CIP-pesu. [1, s. 61; 11; 19.]



Kuva 14. CIP-pesun toimintaperiaate [20]

CIP-pesun etuna perinteiseen pesuun on sen helppous ja toistettavuus, sekä vähäisempi työvoiman tarve. Myös riski työntekijöiden kemikaalialtistumiseen on pienempi suljetun pesupiirin ansiosta. CIP-pesun teho perustuu virtaavan fluidin kovaan virtausnopeuteen ja täysin turbulenttiseen virtaukseen, jonka avulla laitteistoon kertynyt lika irtoaa mekaanisesti tai liukenemalla pesunesteeseen. Pesutulokseen vaikuttaa myös pesuveden lämpötila, pesuaika sekä käytettävä pesuaine. Lääkeaineille CIP-pesussa kriittisintä on oikean pesunesteen koostumuksen selvittäminen. CIP-pesu alkaa yleensä huuhtelulla. Tämän jälkeen kierrätetään kohteessa lyhyen aikaa pesuliuosta, happoa tai emästä. Lopuksi suoritetaan huuhtelu ja mahdollisesti kohteen sterilointi. [11; 19.]

5.7.2 Perinteinen pesu

Perinteinen käsinpesu on vielä välttämätöntä lääketeollisuudessa. Usein prosessitilat pidetään puhtaina käsin pesemällä esimerkiksi painepesureita ja harjoja käyttämällä. Osa prosessilaitteista voi olla välttämätöntä purkaa ja pestä käsin. Erityisesti laitoksissa, joissa prosessi ei ole automatisoitu pesut suoritetaan manuaalisesti. Esimerkiksi bench-mittakaavan laitokset, jossa käsitellään lääkkeitä kilomittakaavassa eivät useinkaan ole automatisoituja. [1, s. 289; 19.]

6 Jauheen käsittely Fermion Oy:n koetehtaalla

6.1 Esihienonnus ja jauhatus

Esihienonnuksen ja paakunmurskaukseen käytetään koetehtaalla seulakonetta. Laitteeseen syötetään kuivattu tuote, joka hienontuu seulakoneen roottorien painaessa tuotetta verkon läpi. Aineesta riippuen voidaan käyttää eri seulakoon omaavia seulaverkkoja. Myös langan muodolla (pyöreä tai kantikas) voidaan vaikuttaa seulontaan. Esihienonnuksilaitteesta saatava tuote pakataan muovipusseihin, joista tuote siirretään jauhatukseen. Jauhatukseen käytetään nastamylyä.

Nastamyly on tyypillinen lääketeollisuudessa käytetty myllytyyppi. Mylly koostuu kahdesta vastakkaisesta nastoitetusta levystä. Sähkömoottori pyörittää toista levyä toisen pysyessä paikallaan (roottori ja staaattori). Hienontuminen tapahtuu nastojen

välissä. Myllyllä päästään jopa 20–30 µm:n partikkelikokoon. Partikkelikokoa voidaan säätää muuttamalla levyjen pyörimisnopeutta ja nastojen määrää. Nastamyllyn etuna on sen yksinkertainen rakenne, joka mahdollistaa helpon ja tehokkaan puhdistuksen erien välissä. Nastamyllyn heikkoutena on sen rajallisuus kovien aineiden hienonnuksessa. Kovalla vauhdilla pyörivät levyt aiheuttavat myös myllyn ja tuotteen lämpenemisen ja mahdollisesti tuotteen vahingoittumisen. Kuumenemisongelmat voidaan ratkaista esimerkiksi jäähdyttämällä jauhinosa nestemäisellä työllä.

Fermionin koetehtaalla on käytössä Alpine 100 upz nastamylly (kuva 15.), jolla päästään 50–200 µm partikkelikokoihin. Myllyä käytetään sille tarkoitetussa erillisessä tilassa vetokaapin sisällä. Tuote syötetään myllyyn suppilon ja tärysyöttimen kautta. Punnittu tuote annostellaan suppiloon annostelukauhalla. Hienonnettu tuote kerätään talteen suodatussukkaan, joka asettuu myllyn ulostuloon kiinnitettyyn teräsastiaan. Teräsastiassa on kohdeimuyhde, jota kautta myllyn läpi menevä ilmavirta johdetaan ilmanvaihtokoneelle.. Astian vaihdoissa mylly sammutetaan, jolloin uusi suodatussukka ja astia voidaan asettaa paikoilleen. Myllyssä ei ole erillistä jäähdytystä, vaan operaattorin on seurattava myllyn pyörimisnopeutta ja tehonottoa ylikuumenemisen varalta.



Kuva 15. Alpine 100 upz nastamylly tuoteastia kiinnitettynä

6.2 Homogenisointi ja pakkaus

Homogenisoinnin tarkoituksena on tehdä tuotteesta tasalaatuista ja hiukkaskokojakaumaltaan yhdenmukaista. Jauheen homogenisointiin käytetään erillistä homogenisointirumpua (kuva 16.), johon jauhatuksesta suodatinsukkaan kerääntynyt jauhe siirretään. Siirto suoritetaan käsin. Homogenisointirumpu asetetaan rummunpyörittäjään, jossa rumpu pyörii niin kauan kunnes sen sisältö on saatu homogeeniseksi. Homogenisointiastian kansi avataan ja jauhe annostellaan muovipusseihin. Homogenisoidusta tuotteesta otetaan näyte pakkauksen yhteydessä.



Kuva 16. Tuotteen homogenisointiin käytetty homogenisointiastia

7 Pölysuojaratkaisun suunnittelu jauheen käsittelylle

Suunnitteluprosessi käynnistettiin tiedonetsinnällä sekä tutustumalla teollisuudessa käytettyihin pölysuojaratkaisuihin. Tarkoituksena oli aluksi saada hyvä yleiskuva suojaratkaisuvaihtoehdoista. Samalla tutustuttiin koetehtaan jauheenkäsittelyprosessiin ja määritettiin tarkemmat vaatimukset pölysuojaratkaisulle. Nastamyllystä ja sen toiminta-alueesta otettiin mitat. Nastamyllystä ja vetokaapista luonnosteltiin kuvat, joita käytettiin hyväksi tarjouskyselyssä.

Suunnittelun edetessä päädyttiin kahteen toteutusvaihtoehtoon. Ensimmäisessä vaihtoehdossa myllyn operointi, tuotteen siirrot tuoteastiasta homogenisointiastiaan ja tuotteen pakkaus toteutettaisiin yhdessä joustavassa isolaattorissa. Toisessa vaihtoehdossa myllyn operointi ja siirrot toteutettaisiin kahdessa erillisessä isolaattorissa. Alustavasti vaihtoehto, jossa päädyttiin kahteen erilliseen isolaattoriin vaikutti yksinkertaisemmalta ja tehokkaammalta. Suunnittelun edetessä tehtiin kuitenkin lopullinen päätös ja hankittiin tuotteen siirtoja ja pakkausta varten kiinteä isolaattori. Kiinteälle isolaattorille tehtiin koetehtaalla layout järjestelyjä ja sijoitettiin se erilliseen huoneeseen. Tuleva tarjouskysely tarkennettiin koskemaan ainoastaan nastamylyn pölysuojaratkaisua. Tässä vaiheessa oli jo päätetty, että nastamylyn pölysuojaratkaisu tulisi koostumaan joustavasta isolaattorista, koska uskottiin, ettei muilla pölysuojaratkaisuilla päästäisi haluttuun OEL-rajaan yhtä helposti.

7.1 Vaatimukset nastamylyn joustavalle isolaattorille

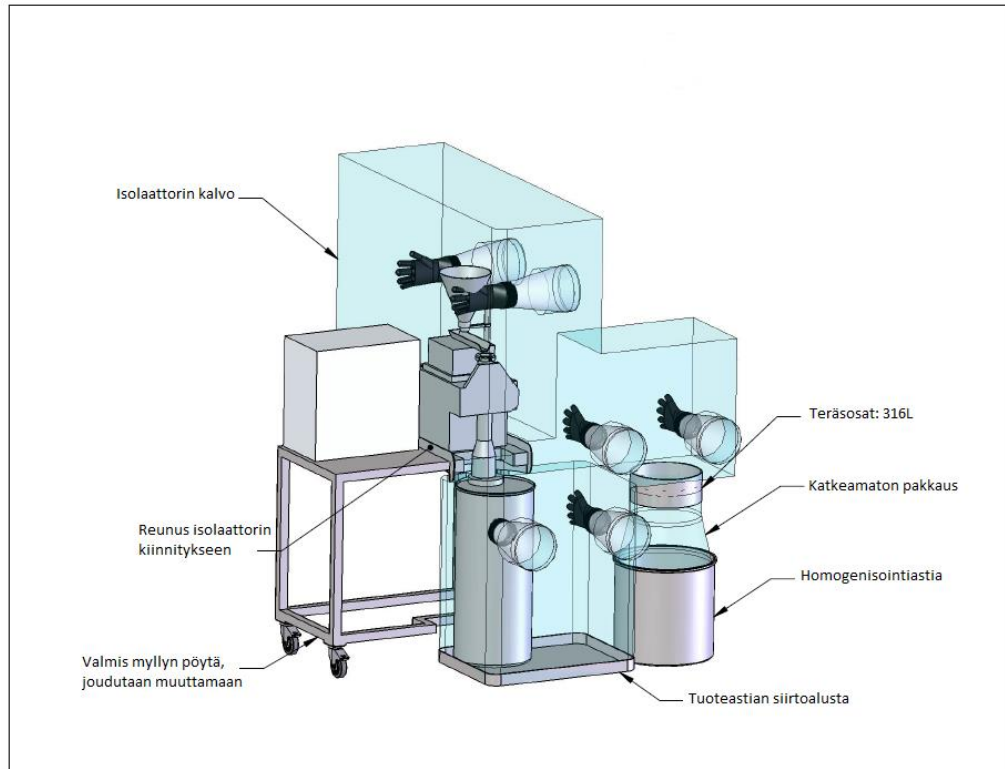
Isolaattorin tehokkuuden lähtökohtana oli alkuperäinen tavoite, joka oli pääsy työhygieeniseen raja-arvoon $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tavoitteeseen pääsemiseksi kaikki myllyn jauhenkäsittelyn kriittiset vaiheet tuli ottaa huomioon. Tavoitteen kannalta suurimmat riskit olivat tuotteen siirto myllyyn, tuotteen siirto tuoteastiasta homogenisointiastiaan ja tuotteen pakkaus homogenisointiastiaasta pusseihin. Ainakin pakkaus tehtäisiin sitä varten hankitussa kiinteässä isolaattorissa. Pidettiin tärkeänä, että mylly voitaisiin puhdistaa joustavan isolaattorin sisällä ja näytteenotto suorittaa ilman pölyn leviämistä. Mylly tulisi voida aukaista isolaattorin sisällä ja samalla puhdistaa nastalevyt. Mylly ja isolaattori haluttiin saada mahtumaan alkuperäiseen jauhatustilaan ja vetokaappiin, mutta samaan aikaan isolaattorista haluttiin mahdollisimman käyttäjystävällinen.

Vakavimmat riskit isolaattorin käyttäjälle pyrittiin minimoimaan varatoimenpiteillä. Isolaattorin kalvon tai sauman vuotoja varten isolaattoriin tulisi alipaine, joka estäisi lääkepölyn pääsyn sen ulkopuolelle. Pölyräjähdysten varalta isolaattoriin tulisi voida syöttää inerttiä typpikaasua, ja isolaattorin kalvon materiaali olisi antistaattista. Isolaattorin teräsosien materiaali olisi AISI 316L. Teräsosien karheudeksi haluttiin Ra 0,5 μm tuotteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa oleville osille ja muille osille Ra 1,0 μm . Sileät materiaalit helpottavat puhdistusta ja vähentävät kontaminaatioiden riskiä.

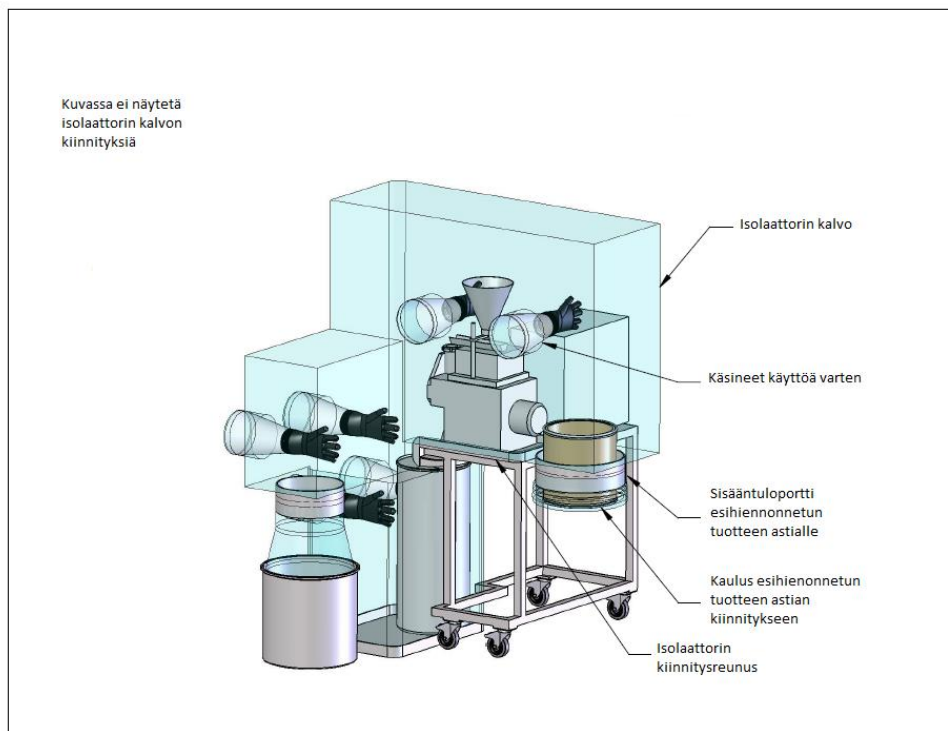
7.2 Tarjouskysely

Tarjouskysely koski nastamylyä ja sen pölysuojaratkaisua (liite 1). Tarjouskysely lähetettiin viidelle yritykselle, joiden tiedettiin valmistavan joustavia isolaattoreita. Ensimmäinen alustava tarjous saatiin pian tarjouskyselyn lähettämisen jälkeen. Ehdotuksessa oli otettu huomioon pölysuojaratkaisulle asetetut vaatimukset, ja tarjouksen lähettänyt yritys uskoi ratkaisulla päästävän vaadittuun OEL-arvoon. Toiselta yritykseltä saatiin tarjous pian ensimmäisen jälkeen. Kolmelta muulta yritykseltä ei saatu tarjouksia.

Ensimmäisessä tarjouksessa myllyn pölysuojaus oli toteutettu myllyn syötön suojaavalla isolaattorilla ja jauheen ulostulon suojaavalla isolaattorilla (kuvat 17. ja 18.). Ehdotuksessa esihienonnetun tuotteen astia tuotiin isolaattoriin nostimen ja sulun kautta. Kun esihienonnetun tuotteen astia olisi paikoillaan, voitaisiin aloittaa jauhatus. Jauheen ulosoton suojana olisi myös joustava isolaattori. Isolaattori mahdollistaisi tuotteen siirron suodatussukasta homogenisointiastiaan. Kun suodatussukka täyttyy, irrotetaan tuoteastia myllyn ulostulosta, avataan astian kansi ja kaadetaan tuote suodatussukasta katkeamattomaan pakkauspussiin homogenisointiastian sisään. Ehdotus täytti muuten asetetut vaatimukset, mutta ehdotusta ei sellaisenaan saataisi mahtumaan suunniteltuun tilaan nykyisessä jauhatushuoneessa. Lisäksi mietittiin, saataisiinko tuote homogenisoitumaan, jos se olisi astiassa pussin sisällä.

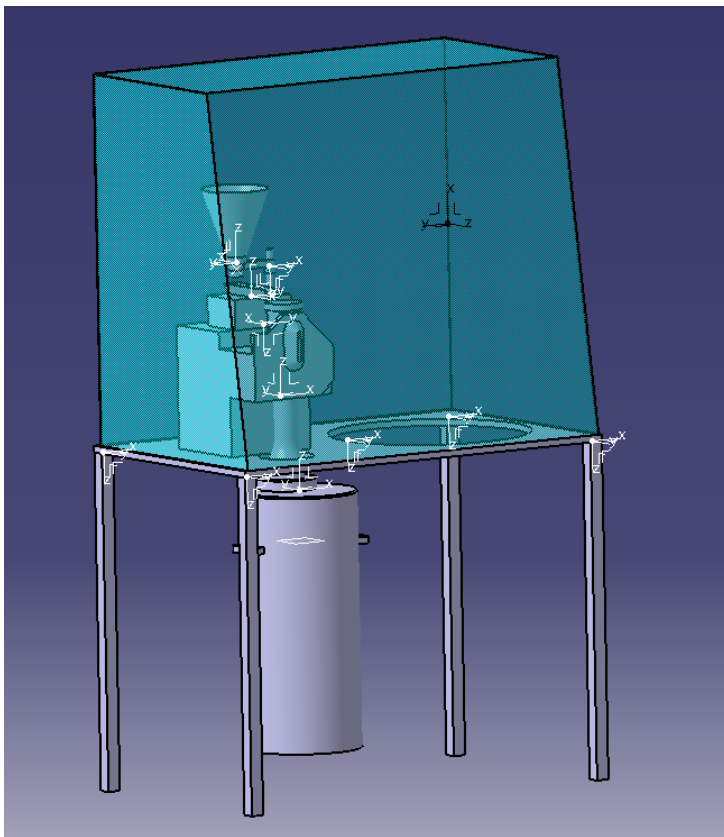


Kuva 17. Ensimmäisestä tarjouksesta saatu layout-kuva edestäpäin



Kuva 18. Ensimmäisestä tarjouksesta saatu layout-kuva sivusta

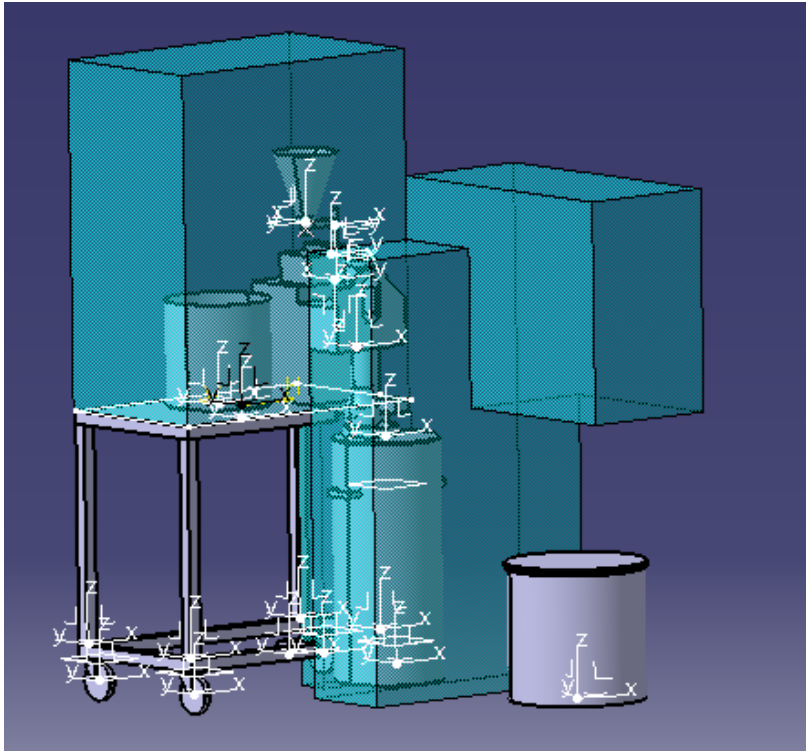
Toisessa tarjouksessa lähtökohtana oli myllyn ja sen pöydän kokonaisvaltainen uudistaminen. Ehdotuksessa joustava isolaattori rakennettaisiin kokonaan uuden vetokaappiin mahtuvan pöydän varaan (kuva 19.). Pöydässä olisi aukot jauhetun tuotteen astian ulosottoon sekä esijauhetun tuotteen astian ja muiden tavaroiden sisään tuontiin. Vaadittuun OEL-arvoon päädyttäisiin pitämällä tuoteastia säkin sisällä ja sulkemalla säkki samalla tavalla kuin katkeamattomassa pakkauksessa (Continuous liner). Siirto tuoteastiasta homogenisointiastiaan voitaisiin siis tehdä kiinteässä isolaattorissa. Myllyn käyttö ja muut tarvittavat tehtävät, kuten nastalevyjen irrotus voitaisiin tehdä ehdotetussa isolaattorissa. Ehdotetussa ratkaisussa myllyä ei voitaisi enää siirrellä, vaan se jäisi vetokaappiin pysyvästi. Suuri haittapuoli oli, että kun tuoteastia täyttyisi ja se suljettaisiin säkin sisään, ei tuoteastiaa saada liitettyä takaisin myllyn ulostuloon ilman suojaratkaisun aukaisua.



Kuva 19. Toisen laitetoimittajan tarjouksen perusteella piirretty kuva

Ensimmäisestä tarjouksesta suunniteltiin muunnelmä, joka tulisi mahtumaan sille suunniteltuun vetokaappiin (kuva 20.). Muunneltu ehdotus oli hyvin samanlainen kuin

saatu tarjous. Siinä esihienonnettu tuote kuitenkin asetettaisiin isolaattoriin ennen isolaattorin asennusta. Myös myllyn ohjauskaappi siirrettäisiin pois pöydältä. Tuotteen ulosotto tehtäisiin samalla tapaa kuin ensimmäisessä ehdotuksessa. Ehdotuksen ongelmana oli kuitenkin hyvin vähäinen tila myllyä operoidessa. Tuotteen siirto tuoteastiasta homogenisointiastiaan täytyisi tehdä todella hankalassa asennossa. Myöskään uutta esihienonnetun tuotteen astiaa ei voitaisi tuoda sisälle isolaattoriin kesken jauhatuksen.



Kuva 20. Ensimmäisen laitetoimittajan tarjoukseen perustunut muunnelmä

7.3 Saatujen tarjousten vertailu

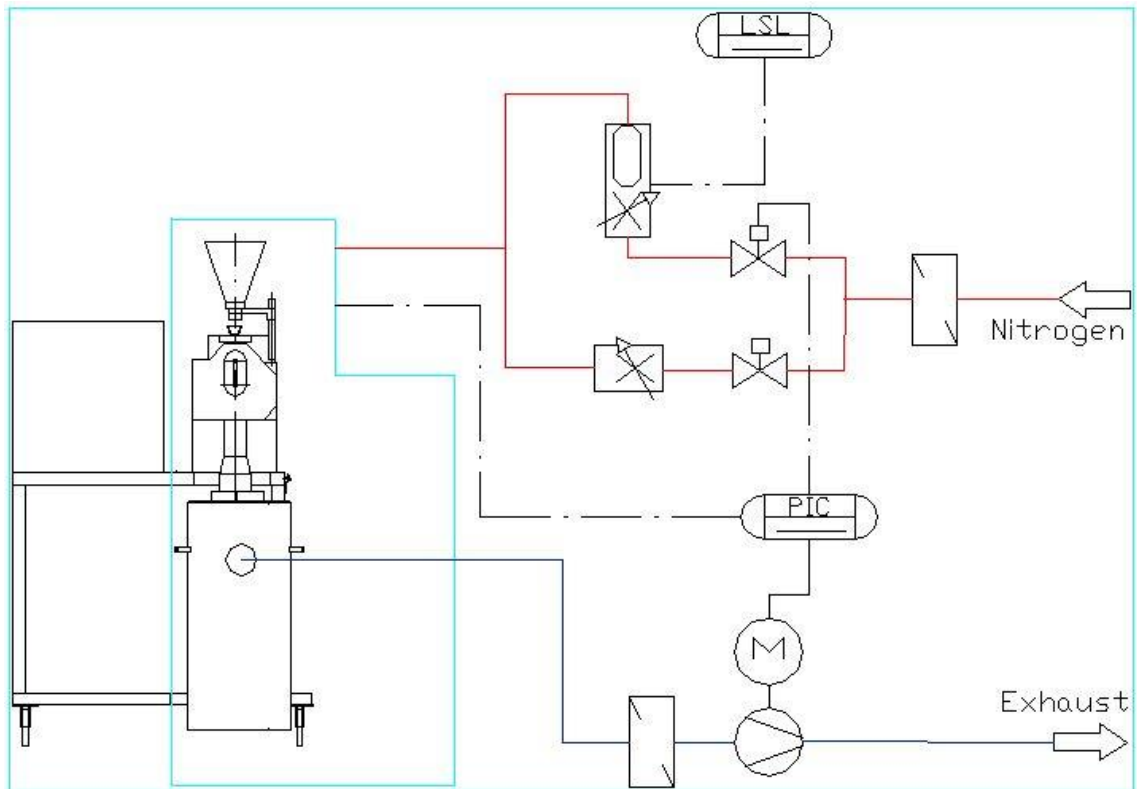
Molempia tarjouksia vertailtiin keskenään alkuperäisen tarjouskyselyn vaatimusten ja syntyvien kustannusten perusteella (taulukko 1.). Myös ensimmäisen vastaanotetun tarjouksen muunnelmä otettiin mukaan vertailuun. Suurilta osin kaikki vaihtoehdot täyttivät tarjouskyselyn vaatimukset. Suurin ero tarjousten välillä oli siinä, että yrityksen A tarjoama isolaattori mahtuisi vetokaappiin, mutta tuotteen ulosotto ei ollut täysin toimiva. Yrityksen B tarjous oli muuten hyvin toimiva, muttei mahtuisi vetokaappiin. Yrityksen B ehdotuksesta tehty muunnelmä mahtuisi vetokaappiin, muttei olisi erityisen käyttäjäystävällinen käyttäjälle jäävän vähäisen tilan vuoksi. B:n tarjoamassa

isolaattorissa tuotteen homogenisointi tapahtuisi pussin sisällä eikä sen toimivuudesta ei oltu varmoja. Laitetoimittajan A isolaattoriin sisältyi happipitoisuuden valvontalaite. Myös alipaineen ja typpi-ilmakehän luontiin tarkoitettu laitteisto oli A:n tarjouksessa yksityiskohtaisempi.

Taulukko 1. Vaihtoehtoisten tarjousten vertailu

Sisältää	A	B	B-1.variaatio
esihienonnetun tuotteen astian siirto isolaattoriin kesken jauhatuksen	1	1	0
Näytteenotto	1	1	1
Myllyn avaaminen isolaattorin sisällä	1	1	1
tuoteastian siito ulos isolaattorista	1	0	0
tuoteastian uudelleen täyttö	0	1	1
Tuotteen siirto homogenisointi astiaan	0	1	1
Isolaattori mahtuu vetokaappiin	1	0	1
Antistaattinen kalvo	1	1	1
Ruostumattomat Teräsovat	1	1	1
Alipaine	1	1	1
Typen syöttäminen isolaattoriin	1	1	1
Kertakäyttöinen kalvo	1	1	1
Isolaattorin pesu liuottimella	1	1	1
Happipitoisuuden valvonta	1	0	0

Typpi-ilmakehän ja alipaineen luonti toteutettaisiin paineensäätöpiirillä, joka säätää alipainetta isolaattorissa muuttamalla typpilinjan säätöventtiilin asentoa ja poistupuolen puhaltimen tehoa. Typpilinjassa tulisi olla partikkelisuodatin 8esim. EU8) ja poistolinjassa Hepa-suodatin (EU13) (kuva 20).



Kuva 21. Typpi-ilmakehän ja alipaineen luonnin instrumentti- ja putkistokuva

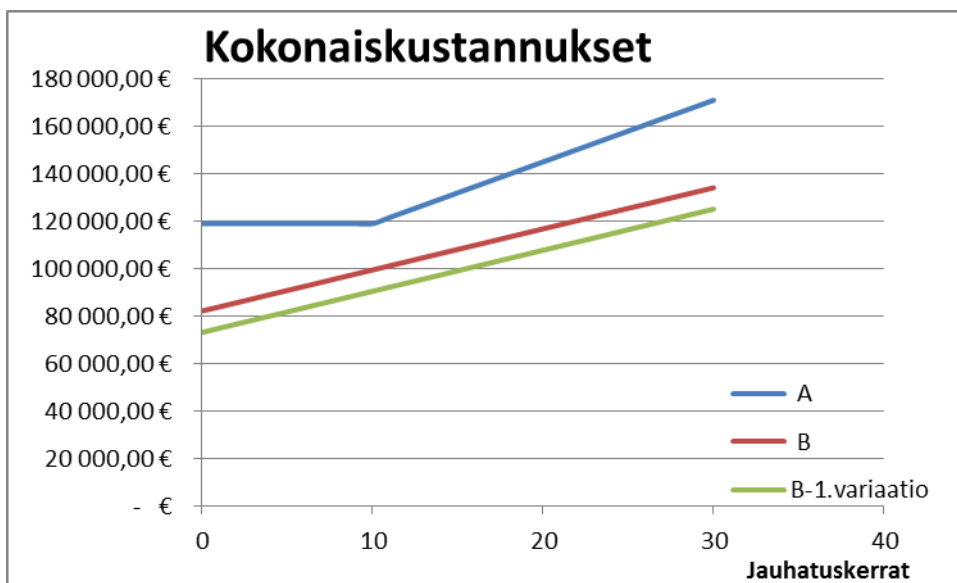
Yrityksen A tarjoama isolaattori oli selvästi kalliimpi sekä investointi- että käyttökustannustensa puolesta. Yrityksen B tarjoama isolaattori ei kuitenkaan mahtuisi vetokaappiin, vaan se jouduttaisiin sijoittamaan 015-tilaan rakennuksen pohjakerrokseen. Yrityksen B ehdotuksesta aiheutuisi ylimääräisiä kustannuksia, sillä 015-tilassa ei ole tarpeeksi tehokasta kohdepoistoa eikä valmista typpilinjaa jauhatusta varten. Yrityksen B tarjouksesta tehty muunnelmä mahtuisi sille alun perin suunniteltuun tilaan, joten siitä ei aiheutuisi juurikaan ylimääräisiä kustannuksia. Hinnaltaan se olisi todennäköisesti hyvin lähellä yrityksen B alkuperäistä tarjousta.

Investointikustannuksiin laskettiin isolaattoreiden kiinteät osat, suunnittelu, kuljetus, remontointi, instrumentointi ja muut vastaavat kustannukset. Investointikustannuksiin laskettiin mukaan myös 10 kertakäyttöistä isolaattorin kalvoa, sillä toisessa tarjouksessa ne sisältyivät investointikustannuksiin. Taulukossa 2. on eritelty isolaattoritarjousten kustannukset ja laskettu minimi-investointikustannukset sekä käyttökustannukset kaikille vaihtoehdoille. Yrityksen B isolaattorin mukana tulee kaksi suojakalvoa, joten investointiin sisältyy ainoastaan nämä suojakalvot ja lisäkalvot

hankitaan käyttökuluina. Kuvassa 22. on kuvattu vaihtoehtojen kokonaiskustannukset jauhatuskertoja kohden.

Taulukko 2. Tarjousten A ja B kustannusten erittely, investointikustannukset, minimi-investointikustannukset ja käyttökustannukset yhtä jauhatuskertaa kohden

Hinnat:	A	B	B-1.variaatio
Isolaattorin kiinteät osat	70 000,00 €	49 000,00 €	49 000,00 €
Sulkulaitteet 2x	1 000,00 €	2 200,00 €	2 200,00 €
Isolaattorin kalvo 10x	26 000,00 €	12 000,00 €	12 000,00 €
Astian kaulukset	sis.	4 000,00 €	4 000,00 €
Tuoteastian kaulukset	sis.	1 300,00 €	1 300,00 €
FAT/SAT	6 200,00 €	6 200,00 €	6 200,00 €
Suunnittelu	4 000,00 €	4 000,00 €	4 000,00 €
Kuljetus ja pakkaus	2 700,00 €	2 700,00 €	2 700,00 €
Sähkötyöt	2 000,00 €	2 000,00 €	2 000,00 €
Instrumentointi	2 000,00 €	4 000,00 €	2 000,00 €
LVI-työt	5 000,00 €	7 000,00 €	5 000,00 €
muut		5 000,00 €	
Investointikustannus + 10 käyttökertaa	118 900,00 €	99 400,00 €	90 400,00 €
Minimi investointikustannus	118 900,00 €	82 100,00 €	73 100,00 €
Käyttökustannus yhtä jauhatusta kohden	2 600,00 €	1 730,00 €	1 730,00 €
Keltaisella merkityt ovat arvioita			
Kymmenen jauhatuksen kustannukset			



Kuva 22. Vaihtoehtojen kokonaiskustannukset

8 Yhteenveto

Insinööriyössä suunniteltiin pölysuojaratkaisu bench-mittakaavan lääkeaineiden jauhatus- ja sekoitusprosessille. Työssä pölysuojaratkaisusta tehtiin tarjouskysely, jonka perusteella saatiin kaksi tarjousta. Lopullinen jauheenkäsittelyprosessin pölysuojaratkaisu tulee koostumaan kiinteästä isolaattorista sekä nastamylyn suojaavasta joustavasta isolaattorista. Joustava isolaattorin toimittaja tullaan valitsemaan kahden yrityksen väliltä ja lopullinen toteutus kolmen alustavan vaihtoehdon väliltä. Lopullisen valinnan isolaattorista tekee Fermion Oy.

Jatkotoimenpiteiksi jää valitun isolaattoriratkaisun testaus ja käyttöönotto. Mikäli valitaan yrityksen A ratkaisu, joudutaan isolaattorin tuotteen ulosottoa todennäköisesti muuttamaan. Mikäli valitaan yrityksen B isolaattori, joudutaan varmistamaan tuotteen riittävä homogenisointi pussin sisällä. Jos B:n isolaattori päätetään sijoittaa 015-tilaan, on sinne rakennettava riittävä kohdepoisto ja uusi typpilinja.

Tulevaisuudessa myllyyn voitaisiin asentaa lämpötilan mittaus, joka hälyttää välittömästi, jos tuote alkaa ylikuumentua myllyssä. Jauhatustilaan voitaisiin hankkia ilman happipitoisuutta seuraava anturi siltä varalta, jos typpilinjaan syntyy vuoto.

Kokonaisuutena työssä saatiin hyviä tarjouksia, joita voitiin hyödyntää lopullisessa päätöksessä. Tarjouskyselyn aikana saatiin tarjoukset kuitenkin vain kahdelta laitetoimittajalta. Tarjouskysely myös pitkittyi hieman siihen alun perin varatun ajan puitteista. Enemmän tarjouksia olisi varmasti saatu, jos potentiaalisten laitetoimittajien etsimiseen olisi käytetty enemmän aikaa ennen tarjouskyselyä. Myös itse tarjouskyselyyn olisi pitänyt varata enemmän aikaa. Tämä puolestaan oli vaikeaa, koska työn alussa oli piirrettävä tekniset piirustukset myllystä ja jauheenkäsittelystä sekä suunniteltava suojaratkaisun tekniset vaatimukset. Myös yleinen teollisuuden pölysuojaratkaisuihin tutustuminen vei aikaa.

Työssä opittiin paljon lääkkeiden käsittelyyn liittyvästä riskinarvioinnista ja yleisistä lääkeaineiden käsittelyn periaatteista ja tavoista. Työssä opittiin myös lääkkeiden valmistuksesta, testauksesta sekä luonnollisesti lääkeaineiden tyypillisistä suojaratkaisuista. Työssä saatiin arvokasta kokemusta laitetoimittajien kanssa neuvottelusta, yhteistyöstä eri ihmisten kanssa sekä tarjouskyselyn järjestämisestä. Työ antoi valmiuksia työskennellä tulevaisuudessa lääketeollisuudessa, pölysuojaratkaisujen ja riskienarvioinnin parissa sekä valmiuksia haastaviin insinöörin työtehtäviin kemianteollisuudessa.

Lähteet

1. Bill Bennett and Graham Cole, 2003, Pharmaceutical production: an engineering guide, Rugby UK: Institute of chemical engineering
2. GMP-periaatteet lääketuotantoa varten, 2011, Verkkodokumentti WHO, <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPPharmaceuticalProductsMainPrinciplesTRS961Annex3.pdf?ua=1, luettu 28.2.2014
3. George T. Austin, 1984, Shreve's Chemical Process Industries Fifth edition, Singapore, McGraw-Hill, inc
4. Karpf, Martin, 2011, From Milligrams to Tons: The Importance of Synthesis and Process Research in the Development of New Drugs, verkkodokumentti, >http://www.wiley-vch.de/books/sample/3527326502_c01.pdf luettu 12.2.2014
5. Tait, Keith, 2011, Pharmaceutical Industry, verkkodokumentti ><http://www.ilo.org/oshenc/part-xii/pharmaceutical-industry/item/385-pharmaceutical-industry>, luettu 28.2.2014
6. Lääkkeiden kehittäminen muuttuu, Ranki-Pesonen, Marjut, Mustonen, Mika, 2006, Verkkójulkaisu, >http://www.duodecimlehti.fi/ezproxy.metropolia.fi/web/guest/haku?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&p_p_lifecycle=0&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_hakusana=pharmaceutical&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_p_frompage=haku&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_viewType=viewArticle&_Article_WAR_DL6_Articleportlet_tunnus=duo95667 luettu 22.2.2014
7. Pölyn aiheuttamat haitat, 2004, Verkkoesitys, >http://virtual.vtt.fi/virtual/proj3/polyverkko/kpl_1_4.htm luettu 12.2.2014
8. Flückiger, Andreas; Hoffmann, F. ,2012, Principles of Assessing and Managing Occupational Health Risks in Potent Compound Handling, Esitysmateriaali, Barcelona, European GMP Conference
9. Denk, Richard, 2008, Containment System Concepts for OEB1 through OEB5, Verkkodokumentti, <http://www.powderbulksolids.com/article/containment-system-concepts-ueb1-through-ueb5>; luettu 1.2.2014

10. Työterveyslaitos, 2013, Hyvinvointia työstä, Internetdokumentti
<http://netti.sak.fi/sak/tyoymparistoseminaari/2013-Hyvinvointia-tyostapdf.pdf>
luettu 28.2.2014
11. Denk, Richard, 2007 Containment and Hygienic Design, Schopfheim, Maas & Peither AG – GMP publishing
12. Virtausprofiilit puhdastilan ilmanvaihdossa, 1995, Kuvia,
<http://fi.wikipedia.org/wiki/Puhdastila>, luettu 2.2.2014
13. Containment (personnel protection) in solids handling, Verkkodokumentti,
http://www.gmpua.com/World/Manu/04/j_en.htm, luettu 14.2.2014
14. LUGAIA CONTAINMENT SOLUTIONS, Esite, luettu 11.3.2014
15. Continuous liner, CSP, Verkkoesite,
<http://www.containment.ie/attachments/article/60/CSP-Continuous%20Liner.pdf>, luettu 12.2.2014
16. Lämpäventtiili, kuva, <http://www.indiamart.com/taaraka-engg/products.html>
luettu 18.2.2014
17. Berner protective coverall Active Breath Z+ B+, 2014, Internetsivu
http://www.berner-international.de/products/personal_protective_equipment/protective_clothing_certified_as_ppe/protective_coverall_berner_active_breath_z_b_en_928.html luettu 11.2.2014
18. Drum sampling system, kuva, <http://www.pharmaceutical-networking.com/wp-content/uploads/2012/07/Drum-Sampling-System-41.jpg>, luettu 22.2.2014
19. Andersen, Torben, Toftegaard Matsen, Ole, CIP Technology: Challenges and Trends, Verkkodokumentti, http://www.mcflusion.com/images/IPT_Article.pdf,
luettu 28.2.2014
20. Kuva CIP-pesusta, Venäjänkielinen verkkodokumentti <http://moika-cip.ru/%D0%BE%D0%B1%D0%BE%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5/cip-%D0%BC%D0%BE%D0%B9%D0%BA%D0%B8-2/cip-%D0%B2-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BA%D0%B0%D1%85/>
Luettu 2

Tarjouskysely

REQUEST FOR QUOTATION

We would like to have your quotation for the single use and flexible pharmaceutical milling containment described below:

Pos.1 SINGLE USE PHARMACEUTICAL MILLING CONTAINMENT

1 pc

Single use pharmaceutical milling and powder handling containment will be used to protect operator during milling with Alpine UPZ100 pin mill. The isolator must be designed to offer containment to a working OEL <1,0 µg/m³.

Requirements for an isolator system

Isolator would be operated at a negative pressure to the outside environment with a local pressure indicator.

The control of the unit will be done with local control panel and PLC slaved to DCS.

The isolator system should provide containment for all the following steps:

- 1) Transferring an unmilled product bag into the isolator.
- 2) Milling
 - Mill must be able to be operated inside the containment including dismantling pin discs.
 - Sampling during milling is required.
- 3) Removing the product drum from the flexible isolator.

Isolator should be equipped with an automated pressure decay alarm.

Noise level must be < 80 dBA measured at a distance of 1 meter from equipment.

The isolator installation area is non ATEX. Nitrogen blanketing inside isolator is required to prevent a dust explosion.

Installation assistance, commissioning, training, and SMEPAC integrity testing in our facility in Finland should be included as an option.

Specifications:

- Material of stainless steel parts: AISI 316L
- Surface finish for stainless steel parts: internal Ra 0.50 µm, external Ra 1.0 µm
- Antistatic film material
- Flexible isolator film would be a single use consumable
- Positioning of glove ports: functional operation and product transfer
- Supply HEPA filtration H14 standard Camfil stainless steel canister type
- Exhaust single-HEPA filtration H14, push-push type for safe-change into isolator. Exhaust air will be fed to house ventilation duct, where exists HEPA filter.
- Exhaust fan with pressure control
- N₂ purge system

Price EUR

Terms of delivery DAP FERMION, Espoo

Date of delivery 2014

Documentation required: **2 series**
Manufacturing documents including material certificates according to **EN 10204 3.1**
Main drawing (dwg-format)
Spare part list & drawing
Electric and inst. drawings
Installation and maintenance manuals
Manufacturers test reports
Calibration reports of instruments
CE-certificate

Jauheenkäsittelyn astiat

